

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. Mai 2006 (18.05.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2006/050976 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/012127

(22) Internationales Anmeldedatum:  
11. November 2005 (11.11.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2004 054 634.7  
12. November 2004 (12.11.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-  
Strasse 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GMEINER, Peter  
[DE/DE]; Sebalder Forstweg 24, 91054 Buckenhof (DE).  
SCHLOTTER, Karin [DE/DE]; Spitalgasse 5, 86732  
Oettingen (DE). HÜBNER, Harald [DE/DE]; Reu-  
endorfer Weg 7, 91336 Heroldsbach (DE). SCHMIDT,  
Dirk [DE/DE]; Bleer Strasse 43, 40789 Monheim (DE).  
BUCHHOLZ, Monika [DE/DE]; Talstrasse 194, 40764  
Langenfeld (DE).

(74) Anwalt: DRESSEN, Frank; Schwarz Pharma AG, Al-  
fred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,  
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,  
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu  
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)
- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität  
einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17  
Ziffer iii)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)

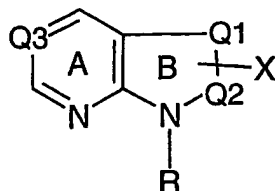
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

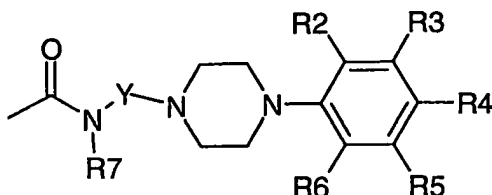
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: AZAINDOLE CARBOXAMIDES

(54) Bezeichnung: AZAINDOLCARBOXAMIDE



Formel I



Formel X1

(57) Abstract: The invention relates to azain-  
dole derivatives of general formula (I), wherein  
X represents a group of general formula (X1).  
Said compounds have a therapeutic potential in  
the treatment of diseases that are accompanied  
by an impaired dopamine metabolism and/or ab-  
normal serotonin-5-HT<sub>1a</sub> signal transmission.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegenden  
Patentanmeldung betrifft Azaindol-Derivate  
der allgemeinen Formel (I) wobei X eine  
Gruppe mit der allgemeinen Formel X1 wie  
folgt darstellt Formel (X1). Die Verbindungen  
haben therapeutisches Potenzial bei der  
Behandlung von Erkrankungen, die mit einem  
gestörten Dopaminstoffwechsel und/oder einer  
gestörten Serotonin-5-HT<sub>1a</sub> Signalübertragung  
einhergehen.

WO 2006/050976 A1

**AZAINDOLCARBOXAMIDE**

Dopamin gilt als wichtiger Neurotransmitter des zentralen Nervensystems. Seine Wirkung vermittelt Dopamin durch Bindung an fünf verschiedene Dopaminrezeptoren. Diese lassen sich aufgrund ihrer Morphologie und ihrer Art der Signalübertragung in die Klassen D1-like (D1 und D5) sowie D2-like (D2-, D3- und D4-Rezeptoren) einteilen (Neve, K.A. *The Dopamine Receptors*. Humana Press, 1997). Vor allem die Subtypen der D2-Familie spielen bei der Regulation zentralnervöser Vorgänge eine wichtige Rolle. Während die D2-Rezeptoren überwiegend in den Basalganglien exprimiert werden und dort an der Kontrolle und Modulation neuromotorischer Schaltkreise beteiligt sind, befinden sich D3-Rezeptoren vor allem im mesolimbischen System, in dem emotionale und kognitive Vorgänge gesteuert werden. Störungen in der Signaltransduktion dieser Rezeptoren führen zu zahlreichen neuropathologischen Veränderungen, die zum Teil schwerwiegende Erkrankungen hervorrufen. Somit stellt insbesondere der D3-Rezeptor ein vielversprechendes Target für die Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen wie der Schizophrenie oder der unipolaren Depressionen, von Bewusstseinsstörungen sowie zur Behandlung neurodegenerativer Krankheiten wie dem Parkinsonismus und den im Zuge einer Langzeittherapie auftretenden Dyskinesien, aber auch zur Behandlung von Drogenabhängigkeit (Pulvirenti, L. et al. *Trends Pharmacol. Sci.* **2002**, *23*, 151-153, Joyce, J.N. *Pharmacol. Ther.* **2001**, *90*, 231-259) dar. Anzustreben ist dabei ein möglichst D3-Rezeptor-selektives Bindungsprofil für solche Wirksubstanzen. Je nach intrinsischer Aktivität (voller Agonist, partieller Agonist, Antagonist oder inverser Agonist) können solche Liganden stimulierend, modulierend oder auch hemmend auf das pathologisch veränderte Dopamin-Signaltransduktionssystem Einfluß nehmen und somit zur Therapie dieser Erkrankungen eingesetzt werden.

Verbindungen mit Arylpiperazin-Struktur sind bereits als dopaminrezeptoraktive Liganden beschrieben worden (Robarge, M.J. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3175-3186). Weiterhin sind Benzamide und Naphthamide mit Arylpiperazin-Partialstruktur als Liganden von Dopaminrezeptoren bekannt (Perrone, R. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4903-4909; EP 0 779 284 A1). Vor kurzer Zeit wurden auch Heteroarenamide als D3-Rezeptor-aktive Verbindungen beschrieben (Bettinetti, L. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4594-4597, Leopoldo, M. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5727-5735, WO 2004004729 A1). Kürzlich wurde außerdem von einem Phenylpiperazinylnaphthamid als selektiven D3-

Partialagonisten berichtet, der im Tiermodell hoffnungsvolle Aktivitäten zeigt, die für die Behandlung der Kokainsucht eingesetzt werden könnten (Pilla, M. et al. *Nature* **1999**, *400*, 371-375). Darüber hinaus konnte aufgrund der charakteristischen Eigenschaften dieser Verbindung eine Aufhebung der bei einer Langzeittherapie des Parkinsonismus mit dem  
5 Arzneistoff L-DOPA verursachten schweren Bewegungsanomalien (Dyskinesien) erzielt werden (Bezard, E. et al. *Nature Med.* **2003**, *9*, 762-767). Neueste Literatur beschreibt die neuroprotektive Wirkung D3-selektiver Partialagonisten gegen MPTP-induzierten Neuronenverlust bei Mäusen als murines Modell des Parkinsonismus (Boeckler, F. et al. *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *6*, 1025-1032).

10 Aus der Reihe der Arylpiperazinylheteroarencarboxamide sind vor allem Strukturbeispiele mit sauerstoff-, schwefel- oder stickstoffhaltigen Heteroarencarbonsäurekomponenten beschrieben (ES 2027898; EP 343 961; US 3646047; US 3734915; WO 2004/024878; Leopoldo, M. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5727-5735, Bettinetti, L. et al. *J. Med. Chem.*  
15 **2002**, *45*, 4594-4597; WO 2004004729 A1).

Das gemeinsame Strukturmerkmal vieler hochaffiner Dopaminrezeptor-Liganden besteht aus einer variabel substituierten Phenylpiperazinpartialstruktur, die über einen mehrere Kohlenstoffe langen Abstandshalter an ein Aryl- oder Heteroarylcarboxamid geknüpft ist.  
20 Solche Verbindungen sind beispielsweise beschrieben in Bettinetti, L. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4594-4597, Campiani, G. et al. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3822-3839 und Hackling, A. et al. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3883-3889.

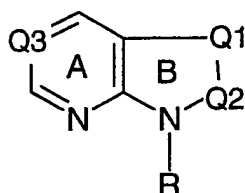
Bisher sind nur Carboxamid-substituierte heteroaromatische Systeme beschrieben  
25 worden, die ein Heteroatom im Pentazyklus aufweisen. Heteroatome im aromatischen Hexazyclus sind bisher nur in solchen Verbindungen aus dem Stand der Technik bekannt, die ein Stickstoffatom in der Anellierungsstelle des Bicyclus aufweisen, wie zum Beispiel bei Pyrazolo[1,5-a]pyridinen. Allerdings weist ein Stickstoffatom in besagter Anellierungsstelle keine basischen Eigenschaften auf.

30 Im Rahmen von intensiven Struktur-Wirkungsuntersuchungen von Dopaminrezeptorliganden wurde nun überraschend festgestellt, dass der Dopamin D3-Rezeptor auch Heteroarencarboxamide als hochaffine Liganden erkennt, die ein Stickstoffatom mit basischen Eigenschaften im sechsgliedrigen aromatischen Ringsystem enthalten.

Gegenstand der Erfindung sind somit Azaindole mit einem basischen Stickstoff im Sechsring des Heterocyclus', die in 2 oder 3-Position des 5-Rings mit einer Carboxamideinheit substituiert sind. Diese zeigten bei *in vitro* Untersuchungen hohe Affinität und selektive Bindungseigenschaften am D3-Rezeptor. Einige Verbindungen weisen zudem auch bemerkenswerte Affinität zu serotonergen Rezeptoren, insbesondere zum 5-HT1a-Rezeptor auf.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen könnten somit wertvolle Therapeutika zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen, wie beispielsweise Schizophrenie oder verschiedenen Arten der Depression, zur Neuroprotektion bei neurodegenerativen Erkrankungen, bei Suchterkrankungen, Glaukoma, kognitiven Störungen, Restless Leg Syndrom, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Autismus, bei idiopathischen oder Medikamenten-induzierten extrapyramidalmotorischen Bewegungsstörungen, z.B. Akathisie, Rigor, Dystonie und Dyskinesien sowie verschiedenen Erkrankungen des Urogenitaltraktes darstellen.

Gegenstand dieser Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I,



Formel I

in der bedeuten:

A ist ein aromatischer 6-gliedriger Ring, dessen ringbildende C-Atome unabhängig voneinander jeweils einen Substituenten R1 tragen können;

B ist ein aromatischer 5-gliedriger Ring, der genau eine Gruppe X trägt;

Q1 ist N, N-R'; S, O, CH, C-R1 oder C-X;

Q2 ist CH, C-R1 oder C-X, wobei entweder Q1 oder Q2 eine Gruppe C-X bilden;

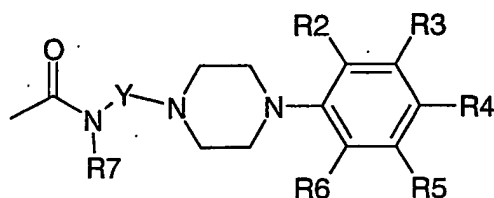
Q3 ist N, CH oder C-R1

R1 ist jeweils unabhängig ausgewählt aus Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkinyl, Phenyl, Phenylalkyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Phenylalkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Phenylalkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino

R' ist ausgewählt aus Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Phenylalkyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Phenylalkylcarbonyl und Phenylsulfonyl;

R fehlt, wenn Q1 N-R', S oder O repräsentiert oder R ist ausgewählt aus Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Phenylalkyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Phenylalkylcarbonyl und Phenylsulfonyl, wenn Q1 N, CH, C-R1 oder C-X ist.

X ist eine Gruppe mit der allgemeinen Formel X1



Formel X1

wobei gilt:

Y ist eine unverzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 2-5 Kohlenstoffatomen oder eine Kette  $-(CH_2)_o-Z-(CH_2)_p$ , worin Z ausgewählt ist aus den Resten Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, wobei o und p jeweils unabhängig voneinander den Wert 0, 1, 2 oder 3 haben und wobei die Summe aus o und p höchstens 3 ist;

R2, R3, R4, R5 und R6 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkinyl, Phenyl, Phenylalkyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Phenylalkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Phenylalkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, wobei zwei benachbarte Reste R2, R3, R4, R5 und R6 auch gemeinsam mit den C-Atomen des Phenylrings an die sie gebunden sind, einen sauerstoffhaltigen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden können;

R7 ist Alkyl oder, bevorzugt, Wasserstoff;

in Form der freien Base, deren physiologisch akzeptable Salze sowie möglicher  
5 Enantiomere, Diastereomere und Tautomere.

In einer Ausführungsform der Erfindung weisen die beiden Ringe A und B neben der Gruppe X höchstens 3, 2 oder 1 Substituenten R1 auf oder sind abgesehen von der Gruppe X unsubstituiert.

10

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind die Substituenten R1 des Heteroarens in den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy; Fluor; Chlor; Brom; Trifluormethyl; Cyano; Amino; Carboxy; Sulfo; Sulfamoyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyloxy; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkylthio; unsubstituiertes C2-C6 Alkynyl; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenyl; Phenyl(C1-C6)Alkyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und  
20 wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einem oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenoxy; -C(O)-(C1-C6)Alkyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist; -C(O)-  
25 (C1-C6)Alkyl-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; C1-C6 Alkyloxycarbonyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; Phenyl(C1-C6)Alkyloxycarbonyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; C1-C6 Alkylaminosulfonyl, insbesondere Methylaminosulfonyl und C1-C6 Alkylsulfonylamino; insbesondere Methansulfonylamino.

30

R2, R3, R4, R5 und R6 sind in den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen  
35 Formel I bevorzugt und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Hydroxy; Fluor; Chlor; Brom; Trifluormethyl; Cyano; Amino; Carboxy; Sulfo;

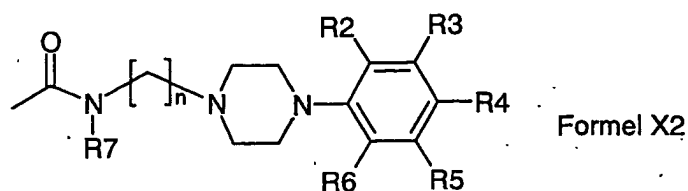
Sulfamoyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyloxy; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkylthio; unsubstituiertes C2-C6 Alkynyl; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenyl; Phenyl(C1-C6)Alkyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einem oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenoxy; -C(O)-C1-C6 Alkyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist; -C(O)-(C1-C6)-Alkyl-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; C1-C6 Alkyloxycarbonyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; Phenyl(C1-C6)Alkyloxycarbonyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; C1-C6 Alkylaminosulfonyl, insbesondere Methylaminosulfonyl und C1-C6 Alkylsulfonylamino, insbesondere Methansulfonylamino, oder zwei benachbarte Reste R2, R3, R4, R5 und R6 bilden gemeinsam mit den C-Atomen des Phenylrings an die sie gebunden sind, einen sauerstoffhaltigen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist Y in den erfindungsgemäßen Verbindungen eine Kette  $-(CH_2)_p-Z-(CH_2)_o-$ , wobei Z ausgewählt ist aus den Resten Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, und wobei p und o unabhängig voneinander ausgewählt sind aus 0, 1 und 2 und zusammen einen Wert von höchstens 2 oder 1 ergeben oder beide 0 sind.

Y ist in in den Verbindungen der allgemeinen Formel I, bzw. X1 bevorzugt eine Kohlenwasserstoffkette der Formel  $-(CH_2)_q-$  mit  $q = 2, 3, 4$  oder  $5$ , ganz besonders bevorzugt mit  $n = 4$  oder  $5$ .

X stellt somit besonders bevorzugt eine Gruppe der allgemeinen Formel X2

7



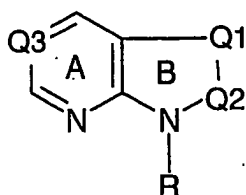
dar, in der n den Wert 2-5 und besonders bevorzugt den Wert 4 oder 5 hat und die Substituenten R2, R3, R4, R5, R6 und R7 die Bedeutung haben, wie weiter oben beschrieben.

In einer bevorzugten Ausführungsform steht wenigstens einer der beiden Reste R2 und R3 für einen von Wasserstoff abweichenden Substituenten, insbesondere für Halogen, C1-C6 Alkyl oder C1-C6 Alkyloxy, während die Reste R4, R5 und R6 in den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. in Formel X1 und Formel X2 jeweils für Wasserstoff stehen.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist einer der beiden Substituenten R2 oder R3 ein Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor, besonders bevorzugt sind R2 und R3 beide Halogen, ganz besonders bevorzugt Chlor.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bilden in den Verbindungen der allgemeinen Formel I zwei benachbarte Substituenten ausgewählt aus R2, R3, R4, R5 und R6, und insbesondere die Substituenten R2 und R3 gemeinsam mit dem Phenylrest, an den sie gebunden sind, ein Chroman, Tetrahydrobenzoxepin oder Dihydrobenzofuran.

Ein weiterer bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I in Ausführungsformen, wie nachfolgend unter „Formel Ia“ beschrieben:



Formel Ia

wobei gilt:



A ist ein aromatischer 6-gliedriger Ring, dessen ringbildende C-Atome unabhängig voneinander jeweils einen Substituenten R1 tragen können;

B ist ein aromatischer 5-gliedriger Ring, der genau eine Gruppe X trägt;

5

Q1 ist N, N-R'; CH, C-R1 oder C-X;

Q2 ist CH, C-R1 oder C-X, wobei entweder Q1 oder Q2 eine Gruppe C-X bilden;

10

Q3 ist N, CH oder C-R1

R1 ist in den Verbindungen der allgemeinen Formel Ia jeweils unabhängig ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy; Fluor; Chlor; Brom; Trifluormethyl; Cyano; Amino; Carboxy; Sulfo; Sulfamoyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyloxy; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkylthio; unsubstituiertes C2-C6 Alkynyl; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenyl; Phenyl(C1-C6)Alkyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einem oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenoxy; -C(O)-(C1-C6)Alkyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist; -C(O)-(C1-C6)Alkyl-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; C1-C6 Alkyloxycarbonyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; Phenyl(C1-C6)Alkyloxycarbonyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; C1-C6 Alkylaminosulfonyl, insbesondere Methylaminosulfonyl und C1-C6 Alkylsulfonylamino; insbesondere Methansulfonylamino.

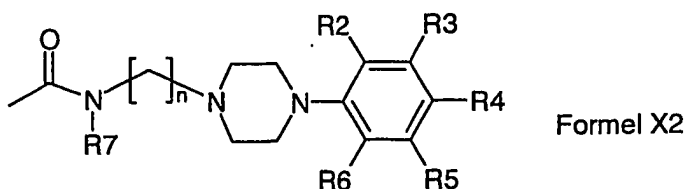
R' ist ausgewählt aus Wasserstoff; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyl; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenyl; Phenyl(C1-C6)Alkyl, wobei das Phenyl

unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-(C1-C6)Alkyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist; -C(O)-(1-C6)Alkyl-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; und Phenylsulfonyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist;

wenn Q1 N-R' repräsentiert, fehlt R;

wenn Q1 N, CH, C-R1 oder C-X repräsentiert, ist R ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyl; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenyl; Phenyl(C1-C6)Alkyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-(C1-C6)Alkyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist; -C(O)-(C1-C6)Alkyl-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; und Phenylsulfonyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist;

X ist in Verbindungen der allgemeinen Formel Ia eine Gruppe der allgemeinen Formel X2



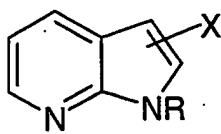
in der n den Wert 2-5 und besonders bevorzugt der Wert 4 oder 5 hat und in der die Substituenten R2, R3, R4, R5, R6 und R7 bevorzugt und jeweils unabhängig voneinander

- ausgewählt sind aus der Gruppe Gruppe Wasserstoff, Hydroxy; Fluor; Chlor; Brom; Trifluormethyl; Cyano; Amino; Carboxy; Sulfo; Sulfamoyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyloxy; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkylthio; unsubstituiertes C2-C6 Alkynyl; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenyl; Phenyl(C1-C6)Alkyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einem oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenoxy; -C(O)-C1-C6 Alkyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist; -C(O)-(C1-C6)-Alkyl-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; C1-C6 Alkyloxycarbonyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; Phenyl(C1-C6)Alkyloxycarbonyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; C1-C6 Alkylaminosulfonyl, insbesondere Methylaminosulfonyl und C1-C6 Alkylsulfonylamino, insbesondere Methansulfonylamino, oder zwei benachbarte Reste R2, R3, R4, R5 und R6 bilden gemeinsam mit den C-Atomen des Phenylrings an die sie gebunden sind, einen sauerstoffhaltigen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring.
- 25 R7 ist C1-6 Alkyl oder, bevorzugt, Wasserstoff;

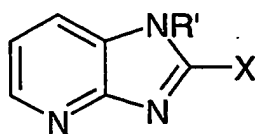
in Form der freien Base, deren physiologisch akzeptablen Salze sowie möglicher Enantiomere, Diastereomere und Tautomere.

- 30 Beispielhafte Verbindungen der Formel I bzw. Ia sind ausgewählt aus

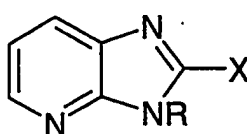
11



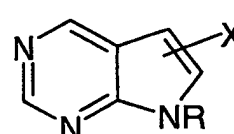
Formel II



Formel IIIa



Formel IIIb



Formel IV

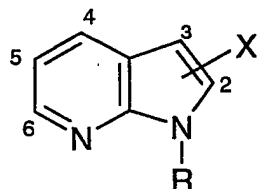
wobei

- 5 R, R' und X jeweils die Bedeutung haben, wie weiter vorstehend unter den Formeln I und Ia beschrieben und

die C-Atome des Rings A unabhängig voneinander jeweils einen Substituenten R1 tragen können, wie weiter vorstehend unter den Formeln I und Ia definiert.

10

In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel II



Formel II

in der bedeuten:

15

der Substituent X ist mit Position 2 oder 3 des Pyrrolo[2,3-b]pyridins verknüpft und stellt eine Gruppe dar, wie weiter vorstehend unter Formel I oder Formel Ia beschrieben;

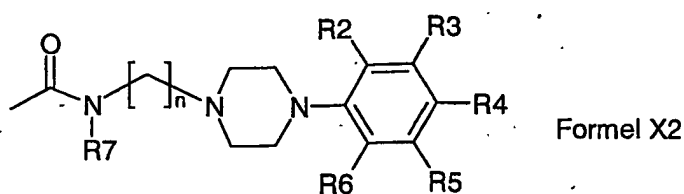
20

das Pyrrolo[2,3-b]pyridin kann in den Positionen 4-6 des A-Rings oder an der nicht mit X verknüpften Position 2 oder 3 des B-Rings jeweils Substituenten R1 tragen, wie weiter vorstehend unter Formel I oder Formel Ia beschrieben, wobei das Pyrrolo[2,3-b]pyridin bevorzugt höchstens zwei Substituenten R1 und besonders bevorzugt unsubstituiert ist;

25

R ist eine Gruppe wie weiter vorstehend unter Formel I oder Formel Ia beschrieben und ist bevorzugt ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder ein Phenylsulfonyl;

der Substituent X ist in den Verbindungen der allgemeinen Formel II bevorzugt als eine Gruppe der allgemeinen Formel X2 ausgebildet



5 in der gilt:

n ist 2, 3, 4 oder 5 und besonders bevorzugt 4 oder 5;

10 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> sind Substituenten, wie weiter vorstehend unter Formel I oder Formel Ia beschrieben; in bevorzugten Ausführungsformen sind dabei R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> jeweils Wasserstoff, während R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> beispielhaft ausgewählt sind aus Wasserstoff, Chlor, Fluor, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl und Propyl; in einer anderen bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel II, wobei mindestens einer der Substituenten R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> ausgewählt ist aus Chlor, Fluor  
15 Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl und Propyl.

Beispielhafte Verbindungen sind

20 N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl) -1*H*-butylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarbamid

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl) -1*H*-butyl-1-phenylsulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarbamid

25 N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl) -1*H*-butylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarbamid

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl) -1*H*-butyl-1-phenylsulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarbamid

30 N-4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

N-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

N-4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

5 N-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

N-4-[4-(2-Ethoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

10 N-4-[4-(2,3-Dimethylphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

N-4-[4-(Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid

15 N-4-[4-(Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid

N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid

20 N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid

N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid

25 N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid

N-4-[4-(Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

30 N-4-[4-(Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

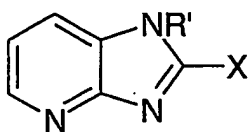
N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

35 N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

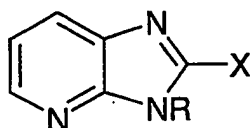
N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

in einer anderen bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa oder IIIb



Formel IIIa



Formel IIIb

in der bedeuten:

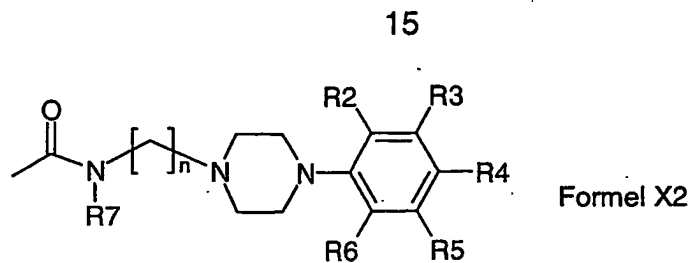
der Substituent X stellt eine Gruppe dar, wie weiter vorstehend unter Formel I oder Formel Ia beschrieben,

das Imidazo[4,5-*b*]pyridin kann im A-Ring ein oder mehrere Substituenten R1 tragen, wie weiter vorstehend unter Formel I oder Formel Ia beschrieben, wobei der A-Ring bevorzugt höchstens zwei Substituenten R1 trägt und in einer bevorzugten Ausführungsform unsubstituiert ist;

R und R' sind Gruppen, wie weiter vorstehend unter Formel I oder Formel Ia beschrieben.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel IIIb, insbesondere, wenn der Substituent R ein Wasserstoffatom oder ein Phenylsulfonyl ist.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist der Substituent X in den Verbindungen der allgemeinen Formel III, insbesondere in den Verbindungen der Formel IIIb, als eine Gruppe der allgemeinen Formel X2 ausgebildet



in der gilt:

5

$n$  ist 2, 3, 4 oder 5 und besonders bevorzugt 4 oder 5;

R2, R3, R4, R5, R6 und R7 sind Substituenten wie weiter vorstehend unter Formel I oder Formel Ia beschrieben; in bevorzugten Ausführungsformen sind dabei R4, R5 und R6  
 10 jeweils Wasserstoff, während R2 und R3 beispielhaft ausgewählt sind aus Chlor, Fluor, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl und Propyl; in einer anderen bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel III, wobei mindestens einer der Substituenten R2 oder R3 eine Methoxygruppe oder ein  
 Halogenatom ist. In einer anderen Ausführungsform ist der Substituent R4 ein von  
 15 Wasserstoff abweichender Substituent, z.B. Fluor.

Beispielhafte Verbindungen der Formel III sind

20

N-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

N-4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

N-4-[4-(2-Chlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

25

N-4-[4-(2,3-Dimethylphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

N-4-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

30

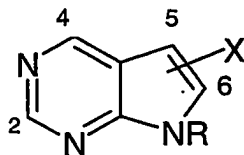
N-4-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid



N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

- 5 In einer anderen bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel IV



Formel IV

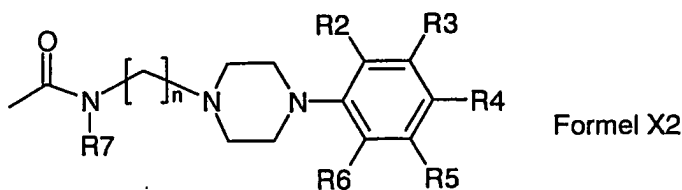
in der bedeuten:

- 10 der Substituent X ist in den Positionen 5 oder 6 mit dem Heteroarenkern verknüpft und stellt eine Gruppe dar, wie weiter vorstehend unter Formel I oder Formel Ia beschrieben;

- das Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin kann in den Positionen 2 und 4 des A-Rings oder an der nicht mit X verknüpften Position 5 oder 6 des B-Rings jeweils Substituenten R1 tragen, wie  
15 weiter vorstehend unter Formel I oder Formel Ia beschrieben; in beispielhaften Ausführungsformen trägt eine Verbindung der Formel IV ein oder zwei Substituenten R1, die ausgewählt sind aus Hydroxy und C1-C3 Alkyl; in einer anderen Ausführungsform trägt das Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin keinen Substituenten R1;

- 20 R ist in Verbindungen der Formel IV eine Gruppe, wie weiter vorstehend unter Formel I oder Formel Ia beschrieben und repräsentiert bevorzugt Wasserstoff, Phenylsulfonyl oder unsubstituiertes oder ein mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes Phenyl.

- 25 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist der Substituent X in den Verbindungen der allgemeinen Formel IV, insbesondere in den Verbindungen der Formel IIIb, als eine Gruppe der allgemeinen Formel X2 ausgebildet



Formel X2

in der gilt:

n ist 2, 3, 4 oder 5 und besonders bevorzugt 4 oder 5;

5

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> sind Substituenten, wie weiter vorstehend unter Formel I oder Formel Ia beschrieben; in bevorzugten Ausführungsformen sind dabei R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> jeweils Wasserstoff, während mindestens einer der Substituenten R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> beispielhaft ausgewählt ist aus Chlor, Fluor, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl und Propyl; in einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel IV, wobei mindestens einer der Substituenten R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> eine Methoxygruppe oder ein Halogenatom ist.

10

Beispielhafte Verbindungen der Formel IV sind

15

N-4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid und Tautomere davon

N-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid und Tautomere davon

20

N-4-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid und Tautomere davon

N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid und Tautomere davon

25

N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid und Tautomere davon.

30

Die Erfindung betrifft auch physiologisch akzeptable Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen. Beispiele für solche Salze sind in den nachstehenden Definitionen beschrieben.

35

Dem Fachmann ist ferner klar, dass je nach Wahl der Substituenten geometrische Isomere und/oder optisch aktive Verbindungen entstehen können. In diesem Fall sind

sowohl die Isomere, Racemate als auch die jeweiligen reinen enantiomeren bzw. gegebenenfalls diastereomeren Formen Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Die Erfindung umfasst ferner Tautomere der genannten Verbindungen. So ist dem Fachmann beispielsweise klar, dass eine Hydroxygruppe in einem (hetero-)aromatischen Ring durch Tautomerie als Oxogruppe vorliegen kann.

Die in der Beschreibung und in den anliegenden Patentansprüchen genannten Substituenten umfassen insbesondere die nachfolgend erläuterten Gruppen.

- 10 "Alkyl" kann eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe sein, die vorzugsweise 1 bis 10 C-Atome, besonders bevorzugt 1 bis 6 C-Atome („C1-C6 Alkyl“) und ganz besonders bevorzugt 1, 2 oder 3 C-Atome aufweist. „C1-C6 Alkyl“ umfasst z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, Neopentyl, t-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 1-Ethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl und n-Hexyl.
- 15 „Alkyl“ kann auch zyklisch sein oder einen zyklischen Teil enthalten, wobei Zyklen mit 3-7 C-Atomen bevorzugt werden, z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Bevorzugt ist „Alkyl“ nicht zyklisch und enthält keinen zyklischen Teil. Alkylgruppen können zusätzlich mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein, insbesondere mit Hydroxy oder Amin. Bevorzugt ist „Alkyl“ unsubstituiert oder mit Hydroxy
- 20 substituiert.

- „Alkenyl“ und „Alkynyl“ weisen mindestens eine Doppel- bzw. Dreifachbindung auf. Sie können verzweigt oder unverzweigt sein und weisen vorzugsweise 2 bis 6 C-Atome auf. Alkenyle oder Alkynyle sind vorzugsweise so an den Heteroaren- oder Phenylring des Grundgerüsts der Verbindung gebunden, dass die Doppel- bzw. Dreifachbindung mit dem
- 25 aromatischen Ring konjugiert ist. Alkenyl und Alkynyl können zusätzlich mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein, vorzugsweise mit Phenyl, wobei sich die Phenylgruppe dann besonders bevorzugt am C-Atom 2 befindet (wenn Alkenyl oder Alkynyl über das C-Atom 1 an den Heteroaren- oder Phenylring des Grundgerüsts gebunden ist). Bevorzugt sind die Alkenyle oder Alkynyle unsubstituiert.
- 30

„Alkyloxy“ ist die Gruppe -O-Alkyl, worin Alkyl vorzugsweise aus den oben für „Alkyl“ angegebenen Gruppen ausgewählt ist. Bevorzugt ist „Alkyloxy“ eine C1-C6-Alkyloxygruppe, besonders bevorzugt Methoxy.

„Alkylthio“ ist die Gruppe –S-Alkyl, worin Alkyl vorzugsweise aus den oben für „Alkyl“ angegebenen Gruppen ausgewählt ist. Bevorzugt ist „Alkylthio“ eine C1-C6-Alkyl-S-Gruppe.

- 5 „Alkylaminosulfonyl“ umfasst die Gruppen –SO<sub>2</sub>-NH-Alkyl und –SO<sub>2</sub>-N-Dialkyl, worin Alkyl vorzugsweise aus den oben für „Alkyl“ angegebenen Gruppen ausgewählt ist. Bevorzugt ist „Alkyl“ in „Alkylaminosulfonyl“ eine C1-C6-Alkylgruppe. Beispiele für „Alkylaminosulfonyl“ sind z.B. Methylaminosulfonyl, N,N-Dimethylaminosulfonyl oder Butylaminosulfonyl.

10

„Alkylsulfonylamino“ ist die Gruppe –NH-SO<sub>2</sub>-Alkyl, worin Alkyl vorzugsweise aus den oben für „Alkyl“ angegebenen Gruppen ausgewählt ist. Bevorzugt ist „Alkylsulfonylamino“ eine C1-C6-Alkylsulfonylaminogruppe, z.B. Methansulfonylamino.

- 15 „Phenyl“ ist bevorzugt unsubstituiert, kann aber gegebenenfalls ein oder mehrfach unabhängig substituiert sein, z.B. mit Alkoxy, Alkyl, Trifluormethyl oder Halogen.

„Phenylalkyl“ ist die Gruppe –Alkyl-Phenyl, wobei Phenyl und Alkyl die Bedeutung haben, wie vorstehend definiert. Phenylalkyl umfasst beispielsweise Phenylethyl und Benzyl und

- 20 ist bevorzugt Benzyl.

„Phenoxy“ ist die Gruppe –O-Phenyl, worin Phenyl die Bedeutung hat, wie weiter vorstehend definiert.

- 25 „Alkylcarbonyl“ umfasst die Gruppe –C(O)-Alkyl, worin Alkyl vorzugsweise aus den oben für „Alkyl“ angegebenen Gruppen ausgewählt ist, und besonders bevorzugt –C(O)-C1-C6-Alkyl ist. „Alkylcarbonyl“ ist vorzugsweise Acetyl, Propionyl oder Butyryl.

- 30 „Phenylcarbonyl“ ist –C(O)-Phenyl, worin Phenyl die Bedeutung hat, wie weiter oben definiert

„Phenylalkylcarbonyl“ ist –C(O)-Alkyl-Phenyl, worin Alkyl und Phenyl die Bedeutung haben wie weiter oben definiert.

- 35 „Alkylloxycarbonyl“ ist die Gruppe –C(O)-O-Alkyl, worin Alkyl vorzugsweise aus den oben für „Alkyl“ angegebenen Gruppen ausgewählt ist. Bevorzugt ist „Alkylloxycarbonyl“ eine

(C1-C6-Alkyl)oxycarbonylgruppe.

„Phenylalkyloxycarbonyl“ ist die Gruppe -C(O)-O-Alkyl-Phenyl, worin Alkyl und Phenyl die Bedeutung haben wie weiter oben definiert.

5

„Halogen“ umfasst Fluor, Chlor, Brom und Iod, und ist bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom.

„Sulfamoyl“ umfasst die Gruppe -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>.

10

„Sulfonylamino“ umfasst die Gruppe -NH-SO<sub>2</sub>H.

„Physiologisch akzeptable Salze“ schließen nicht-toxische Additionssalze einer Base, insbesondere einer Verbindung der Formeln (I) bis (IV) in Form der freien Base, mit organischen oder anorganischen Säuren ein. Beispiele für anorganische Säuren schließen HCl, HBr, Schwefelsäure und Phosphorsäure ein. Organische Säuren schließen Essigsäure, Propionsäure, Brenztraubensäure, Buttersäure,  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Hydroxybuttersäure, Valeriansäure, Hydroxyvaleriansäure, Capronsäure, Hydroxycapronsäure, Caprylsäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Glykolsäure, Milchsäure, D-Glucuronsäure, L-Glucuronsäure, D-Galacturonsäure, Glycin, Benzoessäure, Hydroxybenzoessäure, Gallussäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, Cumarsäure, Kaffeesäure, Hippursäure, Orotsäure, L-Weinsäure, D-Weinsäure, D,L-Weinsäure, meso-Weinsäure, Fumarsäure, L-Äpfelsäure, D-Äpfelsäure, D,L-Äpfelsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Oxalessigsäure, Glutarsäure, Hydroxyglutarsäure, Ketoglutarsäure, Adipinsäure, Ketoadipinsäure, Pimelinsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Phthalsäure, Propantricarbonsäure, Zitronensäure, Isozitronensäure, Methansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Camphersulfonsäure, Embonsäure und Trifluormethansulfonsäure ein.

30

Verbindungen der Formeln (I) bis (IV) wie definiert, sind als Arzneimittel geeignet. Die erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen affine oder sogar hochaffine Liganden für D3-Rezeptoren.

Der Begriff „affiner D3-Ligand“ umfasst Verbindungen, die in einem

35

Radioligandexperiment Bindung (vgl. Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 756-762 sowie der Abschnitt "Biologische Aktivität") an humane Dopamin D3-Rezeptoren mit einem

Ki-Wert von nicht mehr als 500 nM zeigen Für „affine“ Liganden anderer Rezeptoren gilt die Definition entsprechend.

Der Begriff "hochaffine D3-Liganden" umfasst Verbindungen, die in einem

- 5 Radioligandexperiment (vgl. Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 756-762 sowie der Abschnitt "Biologische Aktivität") Bindung an humane Dopamin D3-Rezeptoren mit einem Ki-Wert von vorzugsweise nicht mehr als etwa 30 nM, besonders bevorzugt nicht mehr als 3 nM zeigen. Für „hochaffine“ Liganden anderer Rezeptoren gilt die Definition entsprechend.

10

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft selektive D3-Liganden. Der Begriff "selektive D3-Liganden" umfasst Verbindungen, die im Radioligandexperiment für den D3-Rezeptor, wie im nachfolgenden Abschnitt "Biologische Aktivität" beschrieben, einen Ki-Wert aufweisen, der um einen Faktor von zumindest 10 niedriger als für mindestens fünf  
15 der sieben folgenden Rezeptoren ist: Dopamin-Rezeptoren D1, D2long, D2short und D4.4, Serotonin-Rezeptoren 5-HT1A und 5-HT2 und Alpha 1 Adrenozeptor.

15

Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft hochselektive Dopamin D3-Liganden. Der Begriff "hochselektive D3-Liganden" umfasst Verbindungen, die im Radioligandexperiment für  
20 den D3-Rezeptor, wie im nachfolgenden Abschnitt "Biologische Aktivität" beschrieben, einen Ki-Wert aufweisen, der um einen Faktor von zumindest 100 niedriger als für mindestens drei, bevorzugt für alle der Dopamin-Rezeptoren D1, D2long, D2short und D4.4 ist.

20

- 25 D3-Liganden können am D3-Rezeptor agonistische, antagonistische oder partialagonistische Wirkung haben. Die entsprechenden intrinsischen Aktivitäten der erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in Mitogeneseassays messen, wie in der Literatur beschrieben (Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4563-4569 und Löber, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*.17, 2377-2380). In Abhängigkeit von der  
30 Pathophysiologie der zugrunde liegenden Erkrankung kann therapeutisch eine stärker agonistische, stärker antagonistische oder eine partialagonistische Aktivität gewünscht sein.

30

- Schließlich weisen einige der erfindungsgemäßen Substanzen auch signifikante Affinität  
35 für weitere pharmakologisch interessante Rezeptoren, wie z.B. den Serotonin-Rezeptor, insbesondere den 5-HT1a-Rezeptor, oder den Dopamin D2-Rezeptor auf.

35

Anstelle einer hochselektiven Dopamin D3-Rezeptorbindung kann je nach Art der zu behandelnden Erkrankung auch eine Bindung an einen weiteren Rezeptor gewünscht sein.

- 5 Beispielsweise kann zur Behandlung der Schizophrenie eine Verbindung attraktiv sein, die ein hochaffiner D3-Ligand und gleichzeitig ein affiner oder sogar hochaffiner 5-HT1a-Rezeptorligand ist. In einer anderen Ausführungsform der Erfindung kann zur Behandlung von Dyskinesien eine Verbindung gewünscht sein, die neben D3-modulatorischen Eigenschaften auch D2-agonistische, alpha1- und/oder 5-HT1a-modulatorische
- 10 Eigenschaften aufweist. In anderen Fällen, z.B. bei der Behandlung der urinalen Inkontinenz kann sogar eine stärkere Selektivität für den Serotonin-Rezeptor wünschenswert sein.

- Die vorliegende Erfindung erlaubt daher in exzellenter Weise eine Feineinstellung der
- 15 gewünschten Affinität, Aktivität und Selektivität bezüglich verschiedener pharmakologisch bedeutsamer Rezeptoren insbesondere der Dopamin D3- Rezeptoren, aber auch beispielsweise bezüglich des 5-HT1a-Rezeptors oder des D2-Rezeptors.

- Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher ein Arzneimittel, das eine oder mehrere
- 20 der Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) bis (IV) oder eine der konkret aufgeführten Verbindungen wie oben definiert, gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes sowie eines pharmazeutisch akzeptablen Hilfsmittels enthält.

- Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen der
- 25 allgemeinen Formeln (I) bis (IV) oder einer der konkret aufgeführten Verbindungen, gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, zur Behandlung, der hier genannten Indikationen sowie zur Herstellung eines Arzneimittels für die hier genannten Indikationen.

- 30 Der Begriff „Behandlung“ einer Erkrankung umfasst in dieser Patentanmeldung (a) die Therapie einer bereits bestehenden Erkrankung sowie (b) die Prophylaxe einer noch nicht oder noch nicht vollständig ausgeprägten Erkrankung, wenn für das Auftreten einer solchen Erkrankung ein Risiko besteht.

Bevorzugt werden zur Herstellung von Arzneimitteln solche erfindungsgemäßen Verbindungen ausgewählt, die hochaffine D3-Liganden sind. Besonders bevorzugt werden selektive oder sogar hochselektive D3-Liganden verwendet.

- 5 In einer anderen Ausführungsform der Erfindung werden Verbindungen ausgewählt, die affin oder sogar hochaffin auch oder insbesondere für den 5-HT<sub>1a</sub>-Rezeptor sind.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben Potential in der Therapie oder Prophylaxe einer Reihe von Erkrankungen, die insbesondere mit einer Störung des  
10 Dopaminstoffwechsels oder der dopaminergen Signalkaskade, bzw. gegebenenfalls der serotonergen Signalübertragung einhergehen.

- Ein Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie in dieser Patentanmeldung inklusive der Ansprüche und den Beispielen  
15 beschrieben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Dopaminstoffwechsels und/oder der dopaminergen Signalkaskade einhergehen.

- Ein anderer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer erfindungsgemäßen  
20 Verbindung, wie in dieser Patentanmeldung inklusive der Ansprüche und den Beispielen beschrieben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Serotoninstoffwechsels und/oder der serotonergen Signalübertragung einhergehen.

- 25 Erkrankungen, in deren Pathogenese dopaminerge und/oder serotonerge Prozesse involviert sind, sind insbesondere Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS). Ein Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie in dieser Patentanmeldung inklusive der Ansprüche und den Beispielen beschrieben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen.

- 30 Der Begriff „ZNS-Erkrankungen“ umfasst in dieser Patentanmeldung sowohl Störungen, die ihren Ursprung im ZNS haben und deren Symptome sich überwiegend oder ausschließlich im ZNS bemerkbar machen, wie z.B. Psychosen, Depressionen oder kognitive Störungen, als auch Erkrankungen, die ihren Ursprung im ZNS haben, deren  
35 Symptome sich aber zumindestens zum Teil in anderen Zielorganen bemerkbar machen, wie z.B. extrapyramidal-motorische Bewegungsstörungen oder Hyperprolaktinämie.



Beispiele für ZNS-Erkrankungen, die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt werden können, sind

- 5       (1) Psychosen und Angststörungen, inklusive Manien, idiopathischen Psychosen, Schizophrenie, Zwangsstörungen, Panikattacken, Phobien, Essstörungen, aggressive und autoaggressive Störungen, Stereotypien und andere Persönlichkeitsstörungen
- (2) Drogenabhängigkeit, z.B. Kokain-, Alkohol-, Opiat- und Nikotinsucht;
- 10       (3) Stimmungsstörungen, z.B. depressive Störungen insbesondere „major depression“, manisch-depressive Störungen, organisch-bedingte Depressionen, z.B. im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson oder Alzheimer
- (4) Bewegungsstörungen, inklusive Tremor, Rigor, Dyskinesien, Dystonien, wie bei
- 15       Morbus Parkinson, Parkinsonismus (idiopathisch, z.B. bei Parkinson-Plus-Syndrom oder Medikamenten-induziert, z.B. nach L-Dopa oder Neuroleptika-Behandlung), Segawa-Syndrom, Tourette-Syndrom, Restless-Leg Syndrom
- (5) Schlafstörungen, inklusive durch Dopaminagonisten ausgelöste Narkolepsie oder Morbus Parkinson-assoziierte Schlafstörungen
- 20       (6) Übelkeit: hier können Dopaminantagonisten entweder alleine oder in Kombination mit 5-HT<sub>3</sub> Antagonisten eingesetzt werden
- (7) Kognitive Störungen und Demenzerkrankungen
- (8) Hyperprolaktinämie; Hyperprolaktinom sowie bei Medikamenten-unterstütztem Abstillen nach Schwangerschaften
- 25       (9) Glaukoma
- (10) Hyperaktivitätssyndrom (ADHS);
- (11) Autismus, bzw. mit Autismus verbundene Störungen, insbesondere bei Verbindungen mit ausgeprägter serotonerger Wirkkomponente
- (12) Schlaganfall, insbesondere bei Verbindungen mit ausgeprägter serotonerger
- 30       Wirkkomponente

Als weitere therapeutische Anwendung kann die Behandlung und Vorbeugung von neurodegenerativen Erkrankungen genannt werden, da die Substanzen auf Grund ihrer neuroprotektiven Wirkung die Zerstörung oder den Verlust von Neuronen als Ursache

35       oder Folge eines pathophysiologischen Ereignisses verzögern oder zum Stillstand bringen können. Solche Erkrankungen sind beispielsweise die amyotrophe Lateralsklerose, die

Alzheimersche Erkrankung, Chorea Huntington, Epilepsie, Morbus Parkinson oder Synucleopathien, z.B. vom Typ des Parkinson-Plus-Syndroms.

Neben der Behandlung von Erkrankung, die eindeutig unter Beteiligung des ZNS entstehen und/oder verlaufen, können die erfindungsgemäßen Substanzen auch zur Behandlung weiterer Erkrankungen verwendet werden, die nicht, nicht eindeutig oder nicht ausschließlich ZNS-assoziiert sind. Solche Erkrankungen sind insbesondere Störungen des Urinaltrakts, wie z.B. sexuelle Dysfunktion, insbesondere männliche erektile Dysfunktion und urinale Inkontinenz. Zur Behandlung urinaler Inkontinenz sind insbesondere Verbindungen mit ausgeprägter serotonerger Wirkkomponente geeignet.

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen des Urinaltrakts, insbesondere von männlicher erektiler Dysfunktion und urinaler Inkontinenz.

Erkrankungen, für die die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders geeignet sind, sind Schizophrenie, depressive Störungen, L-Dopa- oder Neuroleptika-induzierte Bewegungsstörungen, Morbus Parkinson, Segawa-Syndrom, Restless-Leg-Syndrom, Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) und urinale Inkontinenz.

Bewegungsstörungen, die der Therapie mit den erfindungsgemäßen Substanzen besonders zugänglich sind, sind insbesondere

- Morbus Parkinson-assoziierte Bewegungsstörungen, z.B. Rigor, Tremor, Dystonie und Dyskinesie,
- Segawa-Syndrom
- Neuroleptika-induzierte (tardive) extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen, insbesondere Dyskinesie, Dystonie und Akathisie,
- L-Dopa-induzierte extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen, insbesondere Dyskinesien und Dystonien
- Restless Leg Syndrom

Schließlich können die erfindungsgemäßen Arzneimittel in Abhängigkeit von der zu behandelnden Erkrankung auch als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen oder sequentiellen Gabe ausgebildet sein.

Beispielsweise kann eine Verkaufseinheit, die eine zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung enthaltende L-Dopa Medikation enthält, auch eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassen, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen

- 5 Verbindungen mit z.B. hochselektivem, partialagonistischem dopaminergem und/oder serotoninergem Wirkprofil enthält. Dabei können L-Dopa und die erfindungsgemäße Verbindung in der gleichen pharmazeutischen Formulierung, z.B. einer Kombinationstablette, oder auch in unterschiedlichen Applikationseinheiten vorliegen, z.B. in Form zweier separater Tabletten. Je nach Bedarf können beide Wirkstoffe gleichzeitig  
10 oder zeitlich getrennt verabreicht werden.

- In einem Kombinationspräparat kann eine sequentielle Gabe beispielsweise erreicht werden, indem eine Darreichungsform, z.B. eine orale Tablette, zwei unterschiedliche Schichten mit differierendem Freisetzungsprofil für die verschiedenen pharmazeutisch  
15 aktiven Bestandteile aufweist. Dem Fachmann ist klar, dass im Kontext der vorliegenden Erfindung verschiedene Darreichungsformen und Applikationsschemata denkbar sind, die alle Gegenstand der Erfindung sind.

- Eine Ausführungsform der Erfindung betrifft daher ein Arzneimittel, das L-Dopa oder ein  
20 Neuroleptikum sowie eine erfindungsgemäße Verbindung zur gleichzeitigen oder zeitlich aufeinanderfolgenden Verabreichung an den Patienten enthält.

- In einer anderen Ausführungsform der Erfindung kann die Verkaufseinheit ein Kombinationspräparat sein oder zwei Applikationseinheiten enthalten, die zwei der  
25 erfindungsgemäßen Verbindungen mit unterschiedlichem Rezeptorprofil, z.B. einen hochaffinen, hochselektiven D3-Modulator und einen hochaffinen 5-HT<sub>1a</sub>-Modulator enthalten.

- Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Methode zur Behandlung einer Erkrankung  
30 ausgewählt aus den weiter oben aufgeführten Erkrankungen, durch Verabreichung einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen, jeweils alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln an einen Säuger, der einer solchen Behandlung bedarf, wobei der Begriff „Säuger“ auch und insbesondere Menschen umfasst.

- 35 Üblicherweise bestehen die erfindungsgemäßen Arzneimittel aus einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die neben den erfindungsgemäßen Verbindungen, wie oben

beschrieben, mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Hilfsstoff enthält.

Dem Fachmann ist klar, dass die pharmazeutische Formulierung in Abhängigkeit vom beabsichtigten Applikationsweg unterschiedlich ausgestaltet sein kann. So kann die pharmazeutische Formulierung beispielsweise zur intravenösen, intramuskulären, intrakutanen, subkutanen, oralen, bukkalen, sublingualen, nasalen, transdermalen, inhalativen, rektalen oder intraperitonealen Verabreichung angepasst sein.

- 10 Entsprechende Formulierungen und hierfür geeignete pharmazeutische Träger bzw. Hilfsstoffe, wie Füllstoffe, Sprengmittel, Bindemittel, Gleitmittel, Stabilisatoren, Aromastoffe, Antioxidantien, Konservierungsmittel, Dispersions- oder Lösungsmittel, Puffer oder Elektrolyte, sind dem Fachmann auf dem Gebiet der Pharmazeutik bekannt und sind beispielsweise in Standardwerken wie Sucker, Fuchs und Speiser
- 15 („Pharmazeutische Technologie“, Deutscher Apotheker Verlag, 1991) und Remington ("The Science and Practice of Pharmacy", Lippincott, Williams & Wilkins, 2000) beschrieben.

- In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, oral verabreicht und können beispielsweise als Kapsel, Tablette, Pulver, Granulat, Dragee oder in flüssiger Form vorliegen.
- 20

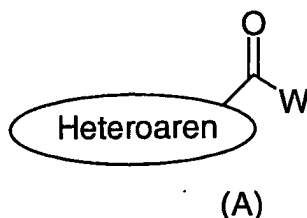
- Dabei kann die Formulierung als schnell freisetzende Darreichungsform ausgestaltet sein, wenn ein rascher Wirkeintritt gewünscht ist. Entsprechende orale Formulierungen sind beispielsweise beschrieben in EP 0 548 356 oder EP 1 126 821.
- 25

- Ist dagegen eine protrahierte Freisetzung erwünscht, bietet sich eine Formulierung mit retardierter Wirkstofffreisetzung an. Entsprechende orale Formulierungen sind ebenfalls aus dem Stand der Technik bekannt.
- 30

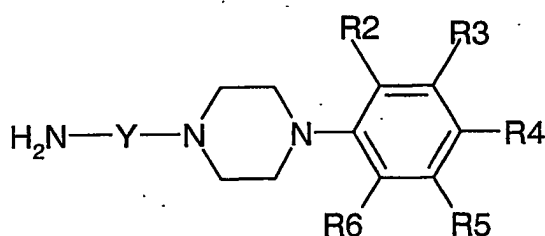
Alternative pharmazeutische Zubereitungen können beispielsweise Infusions- oder Injektionslösungen, Öle, Suppositorien, Aerosole, Sprays, Pflaster, Mikrokapseln oder Mikropartikel sein.

Die Verbindungen der Formeln (I) bis (IV) werden nach Methoden hergestellt, die teilweise bereits in der Literatur beschrieben sind (Bettinetti, L. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4594-4597). Dazu werden die Säurederivate vom Typ (A), die entweder nach Literaturvorschrift synthetisiert, aus käuflichen Vorstufen generiert oder deren Herstellungsmethoden in unseren Labors ausgearbeitet worden sind, in Form ihrer Carbonsäurechloride oder alternativ durch Verwendung spezieller Aktivierungsreagenzien wie zum Beispiel Hydroxybenzotriazol, Hydroxyazabenzotriazol, HATU (Kienhöfer, A. *Synlett* **2001**, 1811-1812) oder TBTU (Knorr, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927-1930) aktiviert und mit der freien Base vom Typ (C) zu den Derivaten der Formel (I) und (II) umgesetzt.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt durch Umsetzung eines Säurederivats A



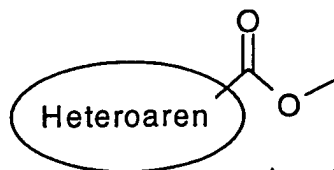
mit einer freien Base der allgemeinen Formel C



Formel C

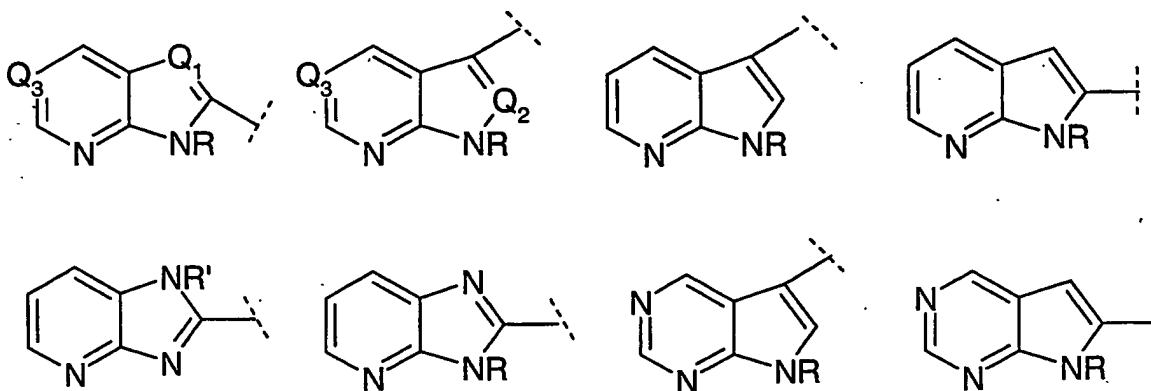
wobei gilt:

W ist ausgewählt aus OH, Cl, Br oder einer Gruppe



Heteroarene steht jeweils für eine Gruppe, die ausgewählt ist aus

29



wobei

5 A, B, Q<sub>3</sub> und R jeweils die Bedeutung haben, wie weiter vorstehend bei der Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen definiert;

Q<sub>1</sub> und Q<sub>2</sub> jeweils die Bedeutung haben wie vorstehend definiert, aber nicht C-X repräsentieren;

10 die durchkreuzte Bindung bei den Heteroarenen für eine Bindung der Gruppe –C(O)-W an ein ringbildendes C-Atom des 5er Rings des Heteroarens steht;

die Heteroarene ein oder mehrfach mit R<sub>1</sub> substituiert sein können, wie weiter vorstehend definiert;

15

Y, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> jeweils die Bedeutung haben, wie weiter vorstehend definiert,

und wobei für den Fall, dass der Substituent W eine Hydroxygruppe ist, die entsprechende Säuregruppe vor der Umsetzung mit der freien Base der allgemeinen Formel C durch

20 Zugabe von Aktivierungsreagenzien, wie z.B. Hydroxybenzotriazol, Hydroxyazabenzotriazol, HATU oder TBTU aktiviert wird.

W ist bevorzugt Chlor, Brom oder OH und besonders bevorzugt Chlor oder OH.

25

## SYNTHESE DER SÄUREKOMPONENTE

### Herstellung von Pyrrolopyridin-2-carbonsäuren

#### 1-Phenylsulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarbonsäure

5

Die Herstellung von 1-Phenylsulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarbonsäure erfolgt nach Literatur (Desarbre, E. *Tetrahedron* **1997**, 3637-3648) über die Herstellung des Aldehyds und anschließender Oxidation mit Natriumchlorit.

10

Dazu werden 1,3 ml (2 mmol) 1,6 M *n*-BuLi tropfenweise zu einer Lösung von 0,28 ml (2,0 mmol) Diisopropylamin in 3 ml trockenem THF bei -78°C gegeben. Dann wird auf -25°C erwärmt, zu dieser Lösung 0,258 g (1,0 mmol) 1-Phenylsulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin zugetropft und 30 Minuten bei -25°C gerührt. 0,3 ml (4 mmol) DMF, gelöst in 5 ml trockenem THF, wird langsam zugetropft und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser versetzt, mit HCl neutralisiert und in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen. Nach Trocknung mit MgSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel abgedampft. Reinigung mit Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>; Petrolether-Essigester:8-2) ergibt 1-Phenylsulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarbaldehyd. Ausbeute: 0,123 g (66%).

15

20

0,063 g (0,22 mmol) des Aldehyds werden in 5 ml tert.-Butylbenzol gelöst und mit 1,2 ml 2-Methylbutan versetzt. Zu dieser Lösung wird eine Mischung von 0,2 g (0,2 mmol) NaClO<sub>2</sub> und 0,2 g (1,66 mmol) NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> über 10 Minuten zugetropft. Nach 3 Stunden wird die Lösung evapuriert, der Rückstand mit Hexan gewaschen und in Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird auf pH 3 eingestellt und mit Ether extrahiert. Nach Trocknung mit MgSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel abgedampft und durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH:9-1) gereinigt, was 1-Phenylsulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl-carbonsäure ergibt.

25

Ausbeute: 89 mg (50%).

30

Smp.: 189°C. MS *m/z* 302 (M<sup>+</sup>). IR (NaCl): 3323; 1737; 1370; 1179. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 7.17 (s, 1H, H-3); 7.31 (dd, J=7.8 Hz, J=4.9 Hz, 1H, H-5); 7.54-7.59 (m, 2H, Phenylsulfonyl); 7.64-7.69 (m, 1H, Phenylsulfonyl); 8.04 (dd, J= 7.8 Hz, J=1.6 Hz, 1H, H-4); 8.29-8.31 (m, 2H, Phenylsulfonyl); 8.45 (dd, J=4.8 Hz, J=1.6 Hz, 1H, H-6).

**Zugang zu Pyrrolopyridin-3-carbonsäuren**

Der nach Literaturvorschrift (Verbiscar, A.J., *J. Med Chem.* **1972**, *15*, 149-152)

synthetisierte 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]-3-carbaldehyd (0,735 g (5 mmol)) wird in 15 ml trockenem  
5 DMSO gelöst. Anschließend wird mit 2,24 g (8 mmol) o-Jodoxybenzoesäure (IBX) versetzt  
und unter Wasserbad-Kühlung N-Hydroxysuccinimid zugegeben. Die Lösung wird 16  
Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird mit gesättigter  
Natriumchloridlösung versetzt, mit HCl auf pH 3-4 eingestellt und mit Diethylether  
extrahiert. Nach Trocknung mit MgSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel abgedampft.

10 Ausbeute: 0,05 g (6 %).

MS: m/z 163 ((M+H)<sup>+</sup>).

Die Herstellung von 1-substituierten Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-ylcarbonsäuren erfolgt nach in  
der Literatur beschriebenen Vorschriften (M. Kato, K. Ito, S. Nishino, H. Yamakuni, H.

15 Takasugi, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1351-1357; A. Mouaddib, B. Joseph, A.  
Hasnaoui, J.-Y. Merour *Tetrahedron* **1999**, *40*, 5853-5854).

**Zugang zu Imidazopyridin-2-carbonsäure**

20 Die 3*H*-Imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbonsäure wurde durch Umsetzung von 2,3-  
Diaminopyridin mit Glykolsäure bzw Milchsäure und anschließender Oxidation mittels  
Kaliumpermanganat dargestellt (L. Bukowski, M. Janowiec, Z. Zwolska-Kwiek, Z.  
Andrejczyk *Pharmazie*, **1999**, *54*, 651-654).

**25 Zugang zu Pyrrolopyrimidin-6-carbonsäure**

5-Methyl-4-oxo-7-phenyl-4,7-dihydro-3*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbonsäure

5-Methyl-4-oxo-7-phenyl-4,7-dihydro-3*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbonsäureethylester  
(0,050 g, 0,16 mmol; Maybridge, Tintagel/UK, Best.-Nr: BTB 090886) wird in 5 ml Ethanol  
gelöst. Anschließend wird mit 2,5 ml 2*n* NaOH versetzt und 16 Stunden bei

30 Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingengt  
und mit Wasser verdünnt, anschließend mit Hexan gewaschen, mit HCl auf pH 3-4  
eingestellt und in Diethylether aufgenommen. Nach Trocknung mit MgSO<sub>4</sub> wird das  
Lösungsmittel abgedampft.

Ausbeute: 0,040 g (90%).

35 MS: m/z 270 ((M+H)<sup>+</sup>).



## Zugang zu weiteren Azaindolcarbonsäuren

Weitere Azaindolcarbonsäuren können nach der in der Literatur (J.H. Musser, T.T. Hudec, K. Bailey, *Synth. Comm.* **1984**, *14*, 947-953) beschriebenen Synthese der entsprechenden Pyridin- bzw. Pyrimidin-Derivate mit Trialkoxyessigsäurealkylester und anschließende Verseifung dargestellt werden. Die Synthese von Pyrrolopyrimidin-5-carbonsäure kann durch Verseifung des entsprechenden Esters erfolgen (B. G. Ugarkar et al. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2883-2893).

## 10 SYNTHESE DER AMINKOMPONENTEN

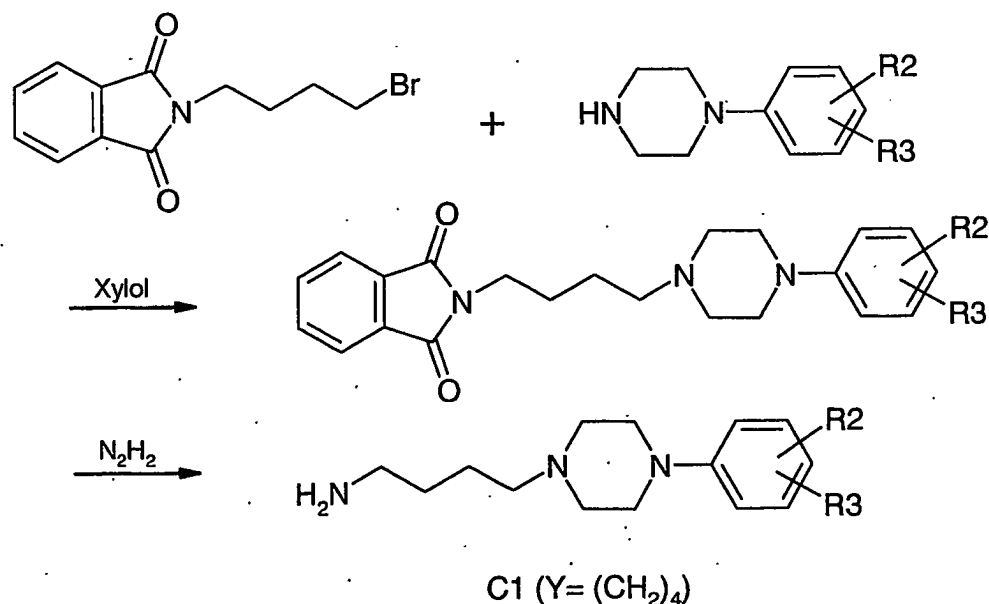
### Herstellung der Amine vom Typ C1

4-Phenylpiperazin-1-ylalkylamine, am Phenylring substituierte 4-Phenylpiperazin-1-ylalkylamine

15

Für die Herstellung der Arylpiperazinylamine vom Typ (C1) können z.B. käuflich zugängliche 2-Methoxy- bzw. 2,3-Dichlorphenylpiperazine mit Brombutylphthalimid in Xylol alkyliert werden. Anschließende Hydrazinolyse der phthalimidsubstituierten Strukturen liefert die primären Amine vom Typ (C1). Dies wird anhand des folgenden

20 Reaktionsschemas exemplarisch verdeutlicht:



2,3 g (10 mmol) 2,3-Dichlorphenylpiperazin (Base) werden in 10 ml Xylol gelöst und auf 70°C erhitzt. Dann werden 1,4 g (5 mmol) 4-Brombutylphthalimid (gelöst in 20 ml Xylol)

zugetropft und das Reaktionsgemisch für 24 Stunden bei 125°C erhitzt. Nach Abkühlen der Mischung auf 0°C wird abfiltriert und das Filtrat evapuriert. Das entstandene N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylphthalimid wird durch Flashchromatographie an SiO<sub>2</sub> mit Ethylacetat gereinigt. Ausbeute: 4,0 g (92%).

5

Zu einer Suspension von N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylphthalimid in 40 ml Ethanol wird eine Lösung von 0,45 ml 80%igem Hydrazinhydrat (2,5 eq) in 5 ml Ethanol zugetropft. Die Mischung wird für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt, der dabei ausfallende Feststoff abfiltriert, und die ethanolische Lösung im Vakuum abgedampft. Reinigung mit Flashchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-Me<sub>2</sub>EtN:90-8-2) liefert die freie Base 4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylamin.

10

Ausbeute: 0,900 g (60%).

15

MS: m/z 301 (M<sup>+</sup>), 303 ((M+4)<sup>+</sup>), 305 (M+4)<sup>+</sup>; IR: (NaCl): 3397, 2939, 2817, 1641, 1572, 1500, 1482, 1376, 1240, 1152, 1118, 1023, 917, 791, 749, 698, 661. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.48-1.64 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.44 (t, J=7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.64 (m, 4H, pip); 2.72-2.76 (m, 2H, H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>); 3.07 (m, 4H, pip); 6.93-6.99 (m, 1H, Phenyl H-5); 7.11-7.17 (m, 2H, Phenyl H-4, Phenyl H-6).

20

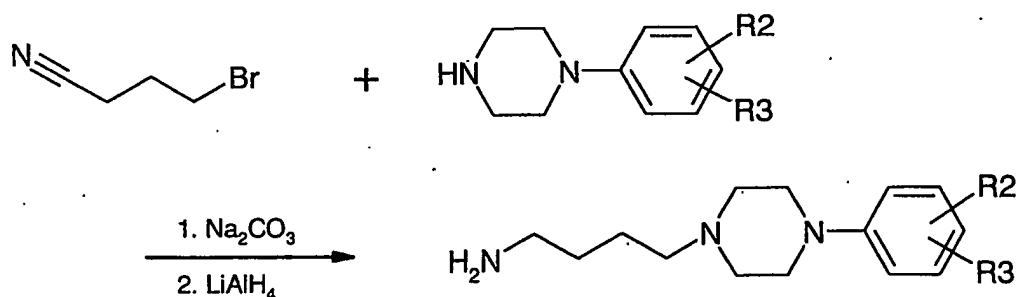
### Herstellung der Amine vom Typ C2

Ein alternativer Syntheseweg zur Gewinnung verschieden substituierter

Phenylpiperazinyllalkylamine vom Typ (C2) stellt die Reaktion des Piperazins mit einem

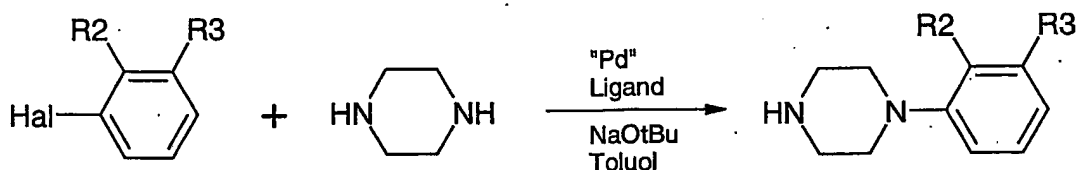
25

Cyanoalkylhalogenid entsprechender Kettenlänge dar; wie es exemplarisch im folgenden Reaktionsschemas verdeutlicht wird:



(z.B: R<sub>2</sub>= 2-OMe, 2-OEt, 2-Cl, 4-F  
R<sub>2</sub> = 2-Me, R<sub>3</sub> = Me)

Die entsprechenden 2,3-disubstituierten Phenylpiperazine sind durch Paladium-katalysierte Aminierung von 2,3-substituierten Halogenaromaten mit Piperazin zugänglich:



5

*4-(4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylamin*

So werden für die Synthese von 4-(4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylamin 1,7 g (10 mmol) Piperazin (Base) mit 1,35 g NaOtBu (14 mmol), 0,024 g Pd(II)Acetat (0,5 mol%), 0,12 g P(OtBu)<sub>3</sub> (2 mol%) versetzt und mit 1,3 ml Dichloranisol (10 mmol) in 20 ml Toluol gelöst. Nach 21 Stunden Erhitzen auf 70°C wird die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und das Filtrat anschließend evapuriert um 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin zu erhalten.

Ausbeute: 0,8 g (37%).

- 15 0,8 g (3,7 mmol) 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin und 0,8 g (7,5 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> werden in 20 ml Acetonitril gelöst, für 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und die Lösung im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und die wässrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert, dieses getrocknet (mit MgSO<sub>4</sub>) und das Lösungsmittel abgedampft. Reinigung durch
- 20 Flashchromatographie (CHCl<sub>3</sub>-EtOAc:1-1) liefert 4-(4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyronitril.

Ausbeute: 0,4 g (35%).

- Anschließend werden 0,15 g 4-(4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyronitril (0,5 mmol) in 5 ml trockenem Diethylether gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden langsam
- 25 1,0 ml LiAlH<sub>4</sub>-Lösung (1 M in Diethylether) zugetropft und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0°C wird mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt, durch eine Glasfritte mit Celite/MgSO<sub>4</sub>/Celite filtriert und mit Methylenchlorid gewaschen. Evaporieren des Filtrats ergibt 4-(4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylamin.
- Ausbeute: 0,143g (96%).

- 30 MS: m/z 297 (M<sup>+</sup>), 299 ((M+2)<sup>+</sup>), 301 ((M+4)<sup>+</sup>). IR: (NaCl): 3386, 2937, 2821, 1635, 1584, 1540, 1474, 1450, 1251, 1132, 1001, 964, 782, 744, 680, 668. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.60-1.67 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.41-2.45 (m, 2H, H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>); 2.61 (m, 4H, pip); 3.14

(m, 4H, pip); 3.22-3.26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 3.86 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>); 6.79-6.82 (m, 1H, Phenyl); 6.95 (dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz, 1H, Phenyl H-5); 7.00 (dd, J=1.8 Hz, J=8.0 Hz, 1H, Phenyl).

*4-(4-(2,3-Difluorphenyl)piperazin-1-yl)butylamin*

- 5 Für die Herstellung von 4-(4-(2,3-Difluorphenyl)piperazin-1-yl)butylamin werden 0,56 g (5 mmol) Piperazin (Base) mit 0,675 g NaOtBu (7 mmol), 0,046 g Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,5 mol%), 0,093 g BINAP (2 mol%), 0,56 ml (5 mmol) 1-Brom-2,3-difluorbenzol in 20 ml Toluol gelöst und für 18 Stunden auf 115°C erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wird abfiltriert und das Filtrat evaporiert um 2,3-Difluorphenylpiperazin zu erhalten.

Ausbeute: 0,55 g (55%).

Die nachfolgende Umsetzung zum 4-(4-(2,3-Difluorphenyl)piperazin-1-yl)butylamin erfolgt analog der oben beschriebenen Synthese von Aminen des Typs (B2).

Ausbeute: 0,173 g (78% über 2 Reaktionsschritte).

- 15 MS: m/z 269 (M<sup>+</sup>). IR: (NaCl): 3355, 2939, 2823, 1621, 1585, 1504, 1478, 1269, 1247, 1143, 1007, 774, 714. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.47-1.60 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.39-2.44 (m, 2H, H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>); 2.61-2.65 (m, 4H, pip); 2.71-2.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 3.12-3.15 (m, 4H, pip); 6.67-6.71 (m, 1H, Phenyl); 6.73-6.80 (m, 1H, Phenyl); 6.92-6.99 (m, 1H, Phenyl).

20

**Herstellung der Amine vom Typ C3**

*4-(4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl)butylamin, 4-(4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl)butylamin, 4-(4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl)butylamin*

- 25 Die Synthese erfolgt zunächst analog der Literatur (Kerrigan, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 2219-2222) bis zur Gewinnung von 2,3-Dihydrobenzofuran-7-ylpiperazin mit einer Ausbeute von 54% über 4 Reaktionsschritte. Anschließend wird die freie Base analog der allgemeinen Bedingungen zur Synthese von Aminen des Typs (C2) alkylisiert und das entstandene Nitril zu 4-(4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl)butylamin reduziert.
- 30 Ausbeute: 0,27 g (86% über 2 Reaktionsschritte).

MS: m/z 275 (M<sup>+</sup>). IR: (NaCl): 3359, 2939, 2820, 1609, 1487, 1456, 1254, 1190, 1132, 1012, 942, 870, 755, 661. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.43-1.63 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.34-2.40 (m, 2H, H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>); 2.62 (m, 4H, pip); 2.72-2.74 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3.15-3.21 (m, 6H, pip, CH<sub>2</sub>N); 4.56-4.61 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 6.69-6.71 (m, 1H, Phenyl); 6.77-6.86 (m, 2H, Phenyl).

35

Die Herstellung von 4-(4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl)butylamin erfolgt analog der allgemeinen Bedingungen zur Synthese von Aminen des Typs (C3).

Ausbeute: 0,058 g (57% über 2 Reaktionsschritte).

MS: m/z 289 (M<sup>+</sup>). IR: (NaCl): 3354, 2933, 2870, 2814, 1664, 1479, 1461, 1247, 1196, 1024, 870, 737. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.46-1.59 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.96-2.03 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.39-2.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 2.65 (m, 4H, pip); 2.70-2.74 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.77-2.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 3.08 (m, 4H, pip); 4.24-4.27 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 6.71-6.79 (m, 3H, Phenyl).

10 Die Herstellung von 4-(4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl)butylamin erfolgt analog der allgemeinen Bedingungen zur Synthese von Aminen des Typs (C3).

Ausbeute: 0,52 g (86%).

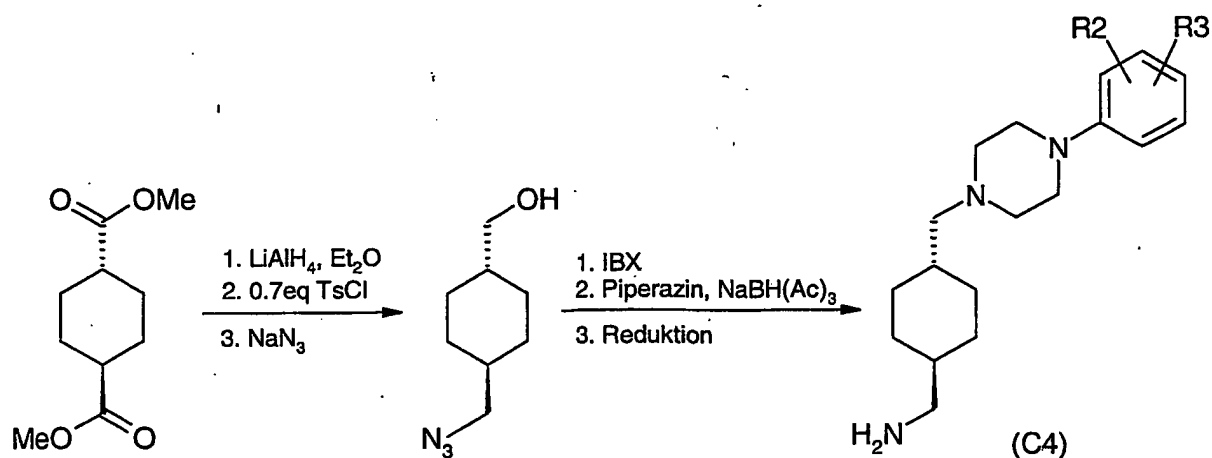
MS: m/z 304 [M+H]<sup>+</sup>. IR: (NaCl): 2933, 2870, 2814, 1666, 1579, 1475, 1450; 1246, 1192, 1038, 785, 733. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.47-1.63 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.68-1.75 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.93-2.00 (m, 4H, H<sub>2</sub>O, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.41-2.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 2.61-2.65 (m, 4H, pip); 2.73-2.81 (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 3.10-3.12 (m, 4H, pip); 3.98-4.00 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 6.77-6.81 (m, 2H, Phenyl); 6.88-6.93 (m, 1H, Phenyl). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 153.5; 144.8; 136.9; 123.9; 123.4; 116.8; 73.3; 58.6; 53.7; 51.0; 42.0; 34.5; 32.5; 31.6; 26.1; 24.3.

20

#### Herstellung der Amine vom Typ C4

*trans*-4-(4-Aminomethylcyclohex-1-ylmethyl)-1-(2-methoxyphenyl)piperazin, *trans*-4-(4-Aminomethylcyclohex-1-ylmethyl)-1-(2,3-dichlorphenyl)piperazin

25 Die Synthese der Aminkomponenten mit Methylcyclohexylmethyl-Spacer zwischen Aminstickstoff und Piperazin wird wie folgt durchgeführt:



Ausgehend von 1,4-Cyclohexylidendicarbonsäuredimethylester erfolgt die Umsetzung zu 4-Azidomethylcyclohex-1-ylmethanol nach Literatur (Watanabe, T. *Chem. Pharm. Bull.*

- 5 1995, 43, 529-531). Anschließend Oxidation zum Aldehyd, reduktive Aminierung mit den entsprechenden Phenylpiperazinen und Reduktion der Azidogruppe zum primären Amin liefert die Amine des Typs (C4).

Zur Synthese von trans-4-Azidomethylcyclohex-1-ylcarbaldehyd werden 0,10 g (0,6 mmol) trans-4-Azidomethylcyclohex-1-ylmethanol in 4 ml trockenem DMSO gelöst und nach Zugabe von 0,21 g (0,77 mmol) IBX (1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on-1-oxid) 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nun gibt man Diethylether und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zu und trennt die organische Phase ab. Diese wird erneut mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft.

- 15 Ausbeute: 75 mg (76%).

MS: m/z 167 (M<sup>+</sup>); IR: (NaCl): 2927, 2856, 2097, 1723, 1452. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.01-1.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CHO); 1.24-1.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CHO); 1.49-1.60 (m, 1H, CH); 1.90-1.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CHO); 2.03-2.07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CHO); 2.15-2.24 (m, 1H, CHCHO); 3.18 (d, J=6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>); 9.63 (d, J=1.4 Hz, 1H, CHO). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 204.0, 57.5, 50.0, 41.0, 37.3, 29.8, 29.2, 25.3.

- Die Synthese von trans-4-(4-Azidomethylcyclohexylmethyl)-1-(2-methoxyphenyl)piperazin beginnt mit dem Lösen von 0,39 g (2,3 mmol) trans-4-Azidomethylcyclohex-1-ylcarbaldehyd und 0,56 g (2,9 mmol) 2-Methoxyphenylpiperazine in 15 ml Dichlormethan und der Zugabe von 0,74 g (3,5 mmol) Natriumtriacetoxymborhydrid. Nach 23 Stunden Reaktion bei Raumtemperatur wird das Gemisch mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, die

organische Phase eingengt und mit Flashchromatographisch (EtOAc-Benzin : 1-1) gereinigt.

Ausbeute: 0,78 g (97%).

IR: (NaCl): 2919, 2851, 2812, 2095, 1500, 1450, 1240.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.87-1.05 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 1.47-1.50 (m, 2H, CH); 1.80-1.91 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 2.21 (d,  $J=7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Npip}$ ); 2.59 (m, 4H, pip); 3.08 (m, 4H, pip); 3.14 (d,  $J=6.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ); 3.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 6.84-7.01 (m, 4H, Phenyl).

Die Synthese von trans-4-(4-Azidomethylcyclohexylmethyl)-1-(2,3-dichlorphenyl)piperazin gelingt unter gleichen Bedingungen.

Ausbeute: 0,80 g (85%).

IR: (NaCl): 2930, 2818, 2801, 2096, 1577, 1448.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.87-1.06 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 1.44-1.59 (m, 2H, CH); 1.81-1.90 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 2.21 (d,  $J=7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Npip}$ ); 2.57 (m, 4H, pip); 3.05 (m, 4H, pip); 3.14 (d,  $J=6.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ); 6.92-6.97 (m, 1H, Phenyl); 7.10-7.16 (m, 4H, Phenyl).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm): 151.4, 134.0, 127.5, 127.4, 124.4, 117.5, 65.4, 58.0, 53.8, 51.4, 38.4, 35.0, 31.1, 30.3.

Die Aminkomponente trans-4-(4-Aminomethylcyclohex-1-ylmethyl)-1-(2-methoxyphenyl)piperazin wird hergestellt durch Vorlage einer Lösung von 0,40 g (1,2 mmol) trans-4-(4-Azidomethylcyclohexylmethyl)-1-(2-methoxyphenyl)piperazin in 10 ml Methanol und Zugabe von 0,10 g Pd/C 10%. Die Suspension wird unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre 23 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und mit Flashchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH-NEtMe}_2$ : 90-8-2) gereinigt. Ausbeute: 0,14 g (39%) (leicht gelbliches Öl).

MS: 317 m/z ( $\text{M}^+$ ); IR: (NaCl): 3382, 2912, 2842, 2811, 1500, 1240, 747.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.87-1.05 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 1.25-1.30 (m, 1H, CH); 1.45-1.56 (m, 1H, CH); 1.81-1.91 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 2.21 (d,  $J=7.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_2\text{N-CH}_2$ ); 2.55 (d,  $J=6.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Npip}$ ); 2.59 (m, 4H, pip); 3.08 (m, 4H, pip); 3.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 6.84-7.01 (m, 4H, Phenyl).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm): 152.3, 141.5, 122.7, 120.9, 118.1, 111.1, 65.7, 55.3, 53.9, 50.7, 48.7, 35.3, 31.4, 30.9, 30.4.

Zur Herstellung von trans-4-(4-Aminomethylcyclohex-1-ylmethyl)-1-(2,3-dichlorphenyl)piperazin wird zu einer Lösung von 0,20 g (0,52 mmol) trans-4-(4-Azidomethylcyclohexylmethyl)-1-(2,3-dichlorphenyl)piperazin in 25 ml trockenem THF 1,05 ml  $\text{LiAlH}_4$ -Lösung (1 M in THF) gegeben und 8 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die

Lösung wird im Vakuum abgedampft und durch Flashchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH-NEtMe<sub>2</sub>: 90-8-2) gereinigt.

Ausbeute: 0,13 g (36%) (leicht gelbliches Öl).

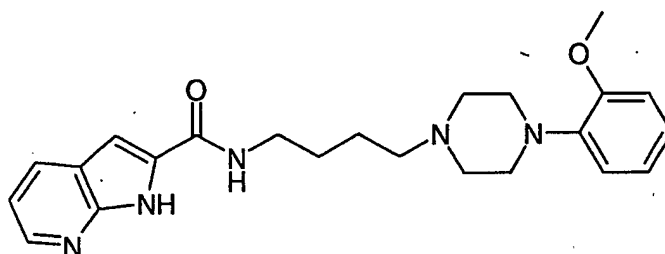
MS: 355 m/z (M<sup>+</sup>), 357 ((M+2)<sup>+</sup>), 359 ((M+4)<sup>+</sup>); IR: (NaCl): 3375, 2913, 2843, 2817, 1577, 1448, 778. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 0.85-0.98 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.19-1.31 (m, 1H, CH); 1.43-1.52 (m, 1H, CH); 1.80-1.88 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.19 (d, J=7.1 Hz, 2H, H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>); 2.53-2.56 (m, 6H, pip, CH<sub>2</sub>Npip); 3.06-3.08 (m, 3H, pip); 3.17-3.20 (m, 1H, pip); 6.94-6.96 (m, 1H, Phenyl), 7.10-7.15 (m, 2H, Phenyl).

10

## SYNTHESE DER BEISPIELVERBINDUNGEN

### Beispiel 1

*N*-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid



15

Synthese analog zu Beispiel 2. Zur Gewinnung der in Position 1 mit Wasserstoff substituierten Zielverbindung wird ausgehend von Verbindung Beispiel 2 die Phenylsulfonylgruppe mit KOH in Ethanol abgespalten. Dazu werden 0,04 g (0,07 mmol) N2-[4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin]butyl]-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carboxamid mit 2,5 ml 4%-iger KOH und 2,5 ml Ethanol versetzt und für eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wird auf pH 9-10 eingestellt und mit Methylenchlorid extrahiert, mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und nach Trocknung mit MgSO<sub>4</sub> evaporiert. Reinigung durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>; Petrolether-Essigsäureethylester:8-2) ergibt das Endprodukt.

25

Ausbeute: 6 mg (20%)

Smp.: 117°C. HPLC/MS m/z 408 (M<sup>+</sup>). IR (NaCl): 3302; 2928; 2813; 1636; 1595; 1498; 1239; 1115; 746. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.64-1.76 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.48 (t, J=7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Npip); 2.67 (m, 4H, pip); 3,10 (m, 4H, pip); 3.52-3.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NHCO) 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.68 (br t, J=5.1 Hz, 1H, NHCO); 6.80 (s, 1H, H-3); 6.85 (d, J= 7.5 Hz, 1H, Phenyl); 6.90-6.92 (m, 2H, Phenyl); 6.97-7.02 (m, 1H, Phenyl); 7.15 (d,

30

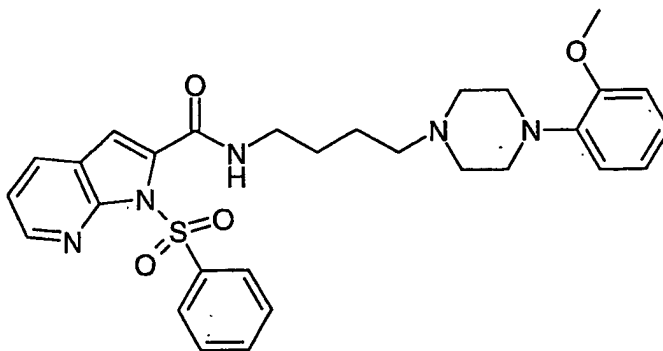


J=4.8 Hz, 1H, H-5); 7.97 (dd, J=8.0 Hz, J=1.6 Hz, 1H, H-4); 8.56 (dd, J=4.6 Hz, J=1.6 Hz, 1H, H-6); 10.99 (s, 1H, H-1). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 161.2; 152.3; 148.2; 146.1; 141.2; 131.6; 122.9; 120.9; 118.2; 116.9; 111.2; 118.2; 116.9; 111.2; 100.2; 57.9; 55.3; 53.5; 50.5; 39.6; 27.5, 24.3.

5

### Beispiel 2

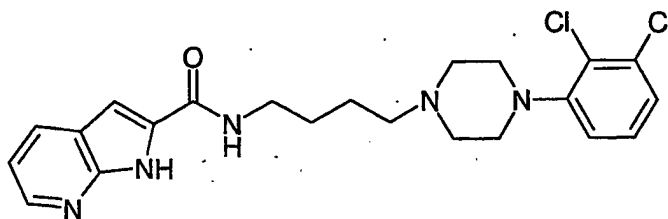
*N*-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid



- 10 0,036 g (0,12 mmol) der Pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarbonsäure werden in 4 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und 0,06 ml (0,13 mmol) DIPEA zugegeben. Dazu werden bei 0°C 0,065 g (0,13 mmol) des in 1 ml DMF gelösten HATU langsam zugetropft. Anschließend werden 0,036 g (0,13 mmol) 4-(4-Aminobutyl)-1-(2-methoxyphenyl)piperazin in Methylenchlorid gelöst und bei 0° C zu der Reaktionslösung zugetropft. Nach 2 Stunden
- 15 wird der Ansatz in Methylenchlorid aufgenommen und mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung sowie Wasser gewaschen. Nach Trocknung mit MgSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel abgedampft und durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH: 95-5) gereinigt. Ausbeute: 63 mg (96%).
- Smp.: 166°C. MS m/z 548 (M<sup>+</sup>). IR (NaCl): 3398; 2942; 2825; 1655; 1559; 1500; 1375, 1241; 1176; 1027; 752. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 Mhz) δ (ppm): 1.70-1.84 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.54 (t, J=6,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Npip); 2.68 (m, 4H, pip); 2.88 (m, 4H, pip); 3.49-3.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NHCO), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.59-6.62 (m, 1H, Phenyl); 6.81-6.85 (m, 2H, H-3, Phenyl); 6.98-7.02 (m, 1H, Phenyl); 7.19 (dd, J=4.8 Hz, J=8.0 Hz, 1H, H-5); 7.48-7.60 (m, 4H, Phenylsulfonyl, Phenyl); 7.82 (dd, J=1.6 Hz, J=7.8 Hz, 1H, Phenylsulfonyl); 7.93-7.96 (br.t., J= 4.3 Hz, 1H, NHCO); 8.33-8.35 (m, 2H, Phenylsulfonyl, H-4); 8.48 (dd, J=1.6 Hz, J= 4.8 Hz, 1H, H-6). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 162.1; 161.8; 152.1; 148.6; 146.2; 140.9; 138.2; 136.1; 134.0; 130.1; 128.9; 128.7; 122.8; 120.9; 120.8; 119.4; 117.9; 111.0; 107.4; 89.3; 57.9; 55.3; 53.2; 50.2; 40.2; 27.2; 24.5.
- 20
- 25

**Beispiel 3**

*N*-4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl]buty-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyl-2-carbamid



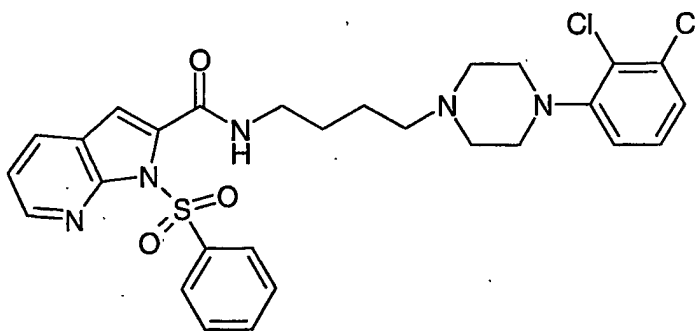
Synthese ausgehend von Verbindung Beispiel 4 unter analogen Bedingungen wie für  
 5 Beispiel 2 beschrieben. Anschließende Abspaltung der Phenylsulfonylgruppe wie für  
 Beispiel 1 beschrieben liefert Verbindung Beispiel 3.

Ausbeute: 12 mg (68% Ausbeute).

Smp.: 232°C. MS *m/z* 445 (*M*<sup>+</sup>), 447 ((*M*+2)<sup>+</sup>), 449 ((*M*+4)<sup>+</sup>). IR (NaCl): 3379; 2924; 2851;  
 1631; 1557; 1496; 1259; 1028; 758. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.66-1.74 (m, 4H,  
 10 CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.49 (t, *J*=6,7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Npip); 2.66 (m, 4H, pip); 3.07 (m, 4H, pip); 3.52-3.57  
 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NHCO); 6.57 (br t, *J*=4.8 Hz, 1H, NHCO); 6.78 (s, 1H, H-3); 6.91 (dd, *J*=7.5  
 Hz, *J*=2.1 Hz, 1H, Phenyl); 7.09-7.17 (m, 3H, Phenyl, H-5); 7.97 (dd, *J*=8.0 Hz, *J*=1.6 Hz,  
 1H, H-4); 8.49 (dd, *J*=4.6 Hz, *J*=1.4 Hz, 1H, H-6); 10.17 (s, 1H, H-1). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90  
 15 MHz) δ (ppm): 161.1; 151.1; 147.9; 146.2; 134.0; 131.3; 130.4; 127.5; 127.4; 124.6;  
 120.0; 118.9; 117.0; 100.2; 57.9; 53.3; 51.2; 39.7; 27.5, 24.3.

**Beispiel 4**

*N*-4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-  
 carbamid



Synthese analog zu Beispiel 2.

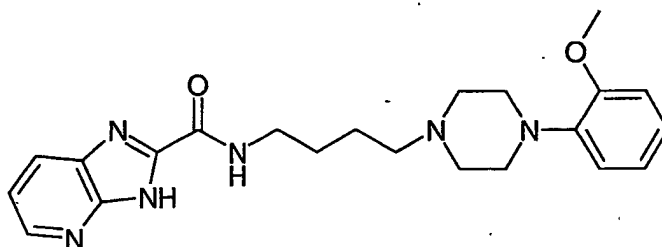
Ausbeute: 48 mg (68%).

Smp.: 82°C. MS *m/z* 586 (*M*<sup>+</sup>), 588 ((*M*+2)<sup>+</sup>), 590 ((*M*+4)<sup>+</sup>). IR (NaCl): 3281; 2937; 2824;  
 1658; 1578; 1449; 1376; 1239; 1176, 1044; 756. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.65-  
 20 1.73 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.57 (t, *J*=6,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Npip); 2.70 (m, 4H, pip); 2.88 (m, 4H,  
 25 pip); 3.49-3.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NHCO), 6.55 (dd, *J*=7.8 Hz, *J*=1.4 Hz, 1H, Phenyl); 6.74 (s,

1H, H-3); 6.99-7.04 (m, 1H, Phenyl); 7.09-7.12 (m, 1H, Phenyl); 7.17 (dd, J= 8.0 Hz, J=4.8 Hz, 1H, Phenylsulfonyl); 7.48-7.60 (m, 3H, Phenylsulfonyl); 7.80 (dd, J=7.8 Hz, J=1.6 Hz, 1H, H-4); 8.01 (br t, J=4.8 Hz, 1H, NHCO); 8.38-8.41 (m, 2H, Phenylsulfonyl, H-5); 8.48 (dd, J=4.8 Hz, J=1.8 Hz, 1H, H-6). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 161.9; 150.7; 148.7; 146.3; 138.1; 136.7; 134.2; 133.9; 130.2, 128.9; 128.6; 127.4, 124.7; 120.9; 119.6; 118.9; 118.5; 107.9; 95.4; 89.4; 58.0; 53.2; 50.7; 40.0; 27.2; 24.1.

### Beispiel 5

*N*-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-carbamid



10

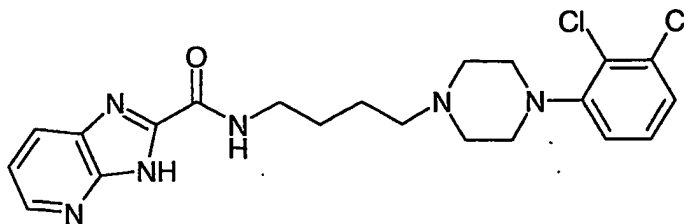
Zu einer Lösung der 3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-2-carbonsäure (68 mg, 0.42 mmol) in trockenem DMF (15 mL) wird Diisopropylethylamin (220 µL, 1.26 mmol) gegeben. Bei 0°C gibt man TBTU (159 mg, 0.42 mmol; gelöst in 2 mL DMF) zu. Das Eisbad wird entfernt und nach 5 min Rühren wird 4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butylamin (110 mg, 0.42 mmol) gelöst in Dichlormethan (2 mL) zugetropft. Das Gemisch wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Dichlormethan zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (2x). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach Flash-Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Dichlormethan/ Methanol 9:1) erhält man das Produkt (62 mg, 36%) als farblosen Feststoff.

20

MS (APCI) m/z 409 [(M+H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ (ppm): 1.64-1.66 (m, 4H), 2.45-2.48 (m, 2H), 2.67-2.71 (m, 4H), 3.03-3.09 (m, 4H), 3.42-3.45 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.77-6.95 (m, 4H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.94-7.99 (m, 1H), 8.43-8.46 (m, 1H).

25

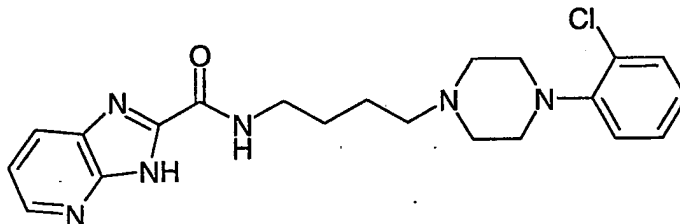
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ (ppm): 23.4, 27.1, 39.2, 49.9, 53.0, 55.2, 57.9, 111.1, 118.2, 119.4, 120.9, 123.2, 140.5, 145.8, 146.6, 152.1, 158.7.

**Beispiel 6***N*-4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-carbamid

Synthese analog zu Beispiel 5

5 Ausbeute: 29 mg (21 %)

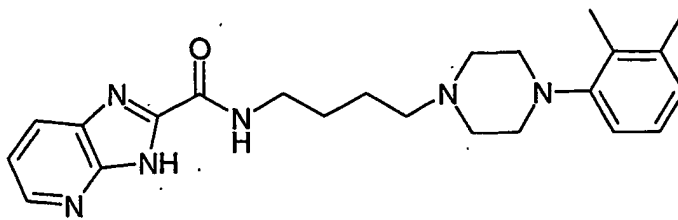
MS (APCI)  $m/z$  447 [(M+H)<sup>+</sup>], 328 (100%); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.69-1.71 (m, 4H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.70-2.76 (m, 4H), 3.05-3.10 (m, 4H), 3.45-3.55 (m, 2H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.24-7.36 (m, 1H), 8.00-8.05 (m, 1H), 8.45-8.48 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 23.1, 26.8, 39.0, 49.5, 50.2, 52.7, 57.6, 118.1, 118.4, 119.4, 120.9, 124.5, 127.0, 127.2, 133.6, 142.9, 143.7, 145.4, 146.5, 147.4, 150.4, 150.7, 158.6.

**Beispiel 7***N*-4-[4-(2-Chlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-carbamid

15 Vorschrift analog zu Beispiel 5

Ausbeute: 73 mg (35 %)

MS (APCI)  $m/z$  413 [(M+H)<sup>+</sup>], 294; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.65-1.72 (m, 4H), 2.46-2.53 (m, 2H), 2.67-2.78 (m, 4H), 3.08-3.12 (m, 4H), 3.53-3.59 (m, 2H), 6.89-6.99 (m, 2H), 7.02-7.37 (m, 3H), 7.95 (breites s, 1H), 8.07-8.11 (m, 2H), 8.74-8.76 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 24.1, 27.3, 39.5, 40.9, 53.3, 57.8, 113.2, 119.2, 120.3, 123.6, 127.5, 128.7, 130.5, 145.9, 146.8, 149.1, 158.8.

**Beispiel 8***N*-4-[4-(2,3-Dimethylphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-carbamid

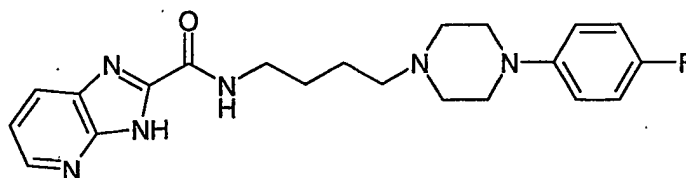
Vorschrift analog zu Beispiel 5

5 Ausbeute: 30 mg (21 %)

MS (APCI):  $m/z$  407 [(M+H)<sup>+</sup>], 288; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.62-1.64 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.46-2.50 (m, 2H), 2.63-2.80 (m, 4H), 2.83-2.88 (m, 4H), 3.40-3.44 (m, 2H), 6.78-6.83 (m, 2H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 8.40-8.44 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 13.8, 20.5, 23.6, 27.2, 39.4, 51.5, 53.6, 58.1, 116.6, 119.6, 125.2, 125.9, 131.2, 138.0, 145.9, 146.7, 151.1, 158.9.

**Beispiel 9***N*-4-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-carbamid

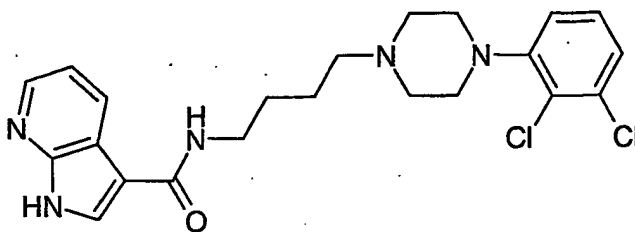
15



Vorschrift analog zu Beispiel 5

Ausbeute: 42 mg (34 %)

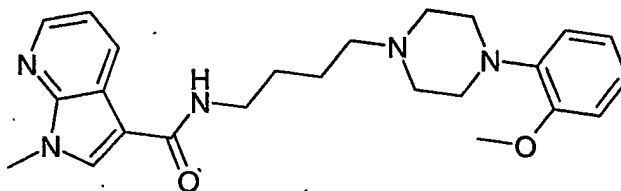
MS (APCI)  $m/z$  397 [(M+H)<sup>+</sup>], 278; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.65-1.75 (m, 4H), 2.45-2.49 (m, 2H), 2.61-2.77 (m, 4H), 3.12-3.28 (m, 4H), 3.55-3.58 (m, 2H), 6.79-6.95 (m, 4H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.95-8.08 (m, 2H), 8.71-8.75 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 24.1, 27.3, 39.5, 49.9, 53.1, 57.8, 115.4 (J = 22 Hz), 117.7 (J = 8 Hz), 119.2, 145.9, 146.8, 147.8, 147.9, 157.1 (J = 239 Hz), 158.8.

**Beispiel 10***N*-4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbamid

Vorschrift analog zu Beispiel 5

5 Ausbeute: 25 mg (23%).

MS:  $m/z$  447 ( $M^+$ );  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.68-1.74 (m, 4H,  $CH_2-CH_2$ ); 2.53 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H,  $CH_2N$ ); 2.66-2.71 (m, 4H, pip); 3.04-3.08 (m, 4H, pip); 3.51-3.56 (m, 2H,  $CH_2NHCO$ ); 6.36 (br t,  $J=5.4$  Hz, 1H,  $NHCO$ ); 6.89 (dd,  $J=1.8$  Hz,  $J=7.7$  Hz, 1H, H-arom); 7.08-7.16 (m, 2H, H-arom); 7.21 (dd,  $J=4.8$  Hz,  $J=7.9$  Hz, 1H, H-4); 7.88 (s, 1H, H-2); 8.35 (dd,  $J=1.6$  Hz,  $J=4.8$  Hz, 1H, H-6); 8.43 (dd,  $J=1.5$  Hz,  $J=8.1$  Hz, 1H, H-5); 11.07 (br s, 1H, H-1).

**Beispiel 11***N*-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbamid

15

Vorschrift analog zu Beispiel 5

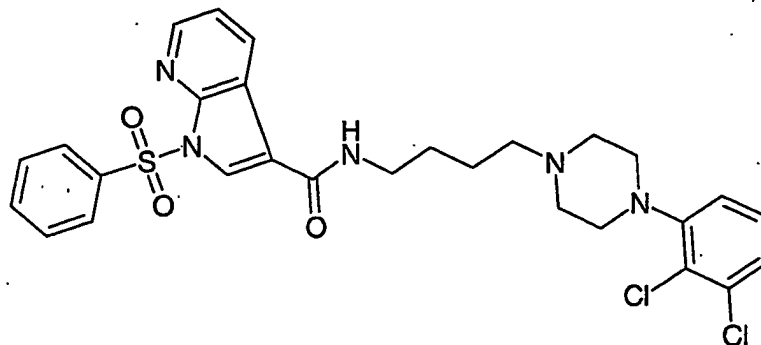
Ausbeute: 24 mg (26%)

MS (APCI)  $m/z$  422 [ $(M+H)^+$ ];  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.65-1.77 (m, 4H), 2.58-2.66 (m, 2H), 2.81-2.83 (m, 4H), 3.10-3.14 (m, 4H), 3.47-3.53 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.62 (breites s, 1H), 6.80-6.99 (m, 4H), 7.11-7.18 (m, 1H), 7.81 (1, 1H), 8.32-8.40 (m, 2H);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 23.1, 27.2, 31.6, 38.7, 49.5, 52.9, 55.3, 57.5, 109.2, 111.1, 112.7, 117.2, 118.2, 118.5, 121.0, 123.4, 124.8, 129.3, 131.1, 140.4, 143.7, 147.8, 152.1, 164.7, 176.3.

20

**Beispiel 12**

*N*-4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid



5   Vorschrift analog zu Beispiel 5

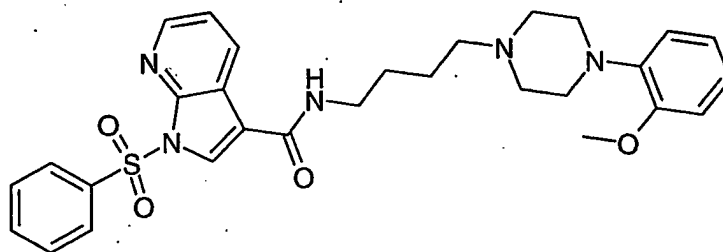
Ausbeute: 25 mg (23 %)

MS (APCI)  $m/z$  586 [(M+H)<sup>+</sup>]; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 25.1, 28.1, 40.2, 51.9, 54.0, 59.1, 119.3, 120.6, 125.4, 126.8, 128.2, 129.0, 129.9, 131.7, 135.3, 146.6.

10

**Beispiel 13**

*N*-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid



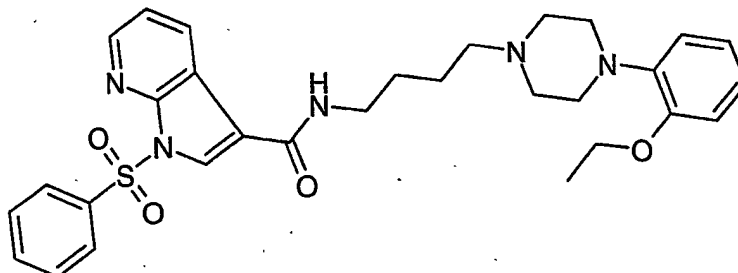
15   Vorschrift analog zu Beispiel 5

Ausbeute: 32 mg (27 %)

MS (APCI)  $m/z$  548 [(M+H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.66-1.70 (m, 4H), 2.46-2.49 (m, 2H), 2.67-2.71 (m, 4H), 3.06-3.10 (m, 4H), 3.45-3.48 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.81-7.02 (m, 5H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.40-7.60 (m, 3H), 8.15-8.21 (m, 3H), 8.40-8.44 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 24.3, 27.5, 39.4, 50.4, 53.4, 55.4, 58.0, 11.1, 114.8, 118.3, 119.9, 121.1, 123.1, 126.4, 128.3, 129.2, 131.0, 134.5, 137.7, 141.0, 145.9, 147.0, 152.2, 162.6, 163.1.

**Beispiel 14**

*N*-4-[4-(2-Ethoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid



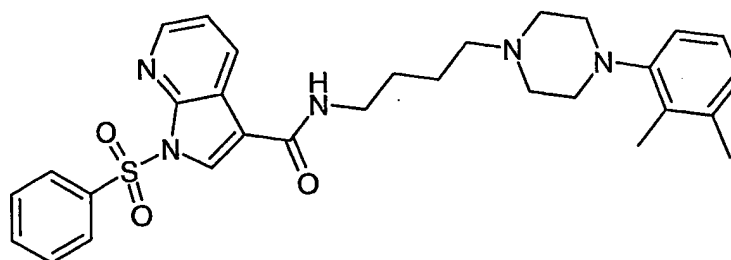
5   Vorschrift analog zu Beispiel 5

Ausbeute: 24 mg (23%)

MS (APCI):  $m/z$  562  $[(M+H)^+]$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.41 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.65-1.69 (m, 4H), 2.46-2.49 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 4H), 3.05-3.15 (m, 4H), 3.43-3.46 (m, 2H), 4.02 (q,  $J = 7.0$  Hz), 6.78-6.95 (m, 4H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.39-7.55 (m, 3H), 8.14-8.18 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.38-8.46 (m, 2H);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 14.8, 23.9, 27.2, 39.1, 50.0, 53.3, 57.8, 63.5, 112.3, 114.6, 116.1, 119.8, 120.9, 121.1, 122.9, 126.6, 128.1, 129.1, 131.0, 134.4, 137.6, 140.8, 145.6, 146.9, 151.4, 163.2.

**Beispiel 15**

15   *N*-4-[4-(2,3-Dimethylphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid



Synthese analog zu Beispiel 5:

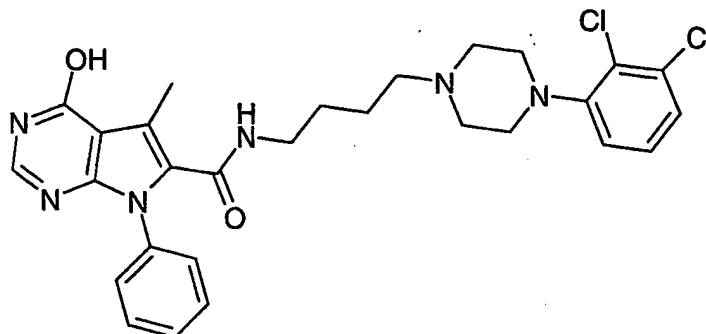
Ausbeute: 20 mg (25 %).

20   MS (APCI):  $m/z$  546  $[(M+H)^+]$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.63-1.75 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.47-2.73 (m, 6H), 2.86-2.92 (m, 4H), 3.42-3.53 (m, 2H), 6.83-6.92 (m, 2H), 7.01-7.09 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.41-7.61 (m, 4H), 8.15-8.22 (m, 3H), 8.39-8.45 (m, 2H).



**Beispiel 16**

*N*-4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid bzw. des Oxo-Tautomeren



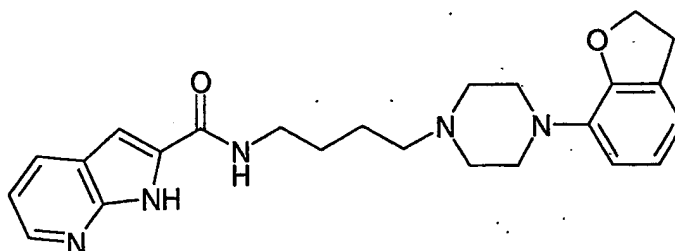
Synthese analog zu Beispiel 5

Ausbeute: 10 mg (45%).

MS:  $m/z$  554 ( $[M+H]^+$ );  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.43-1.53 (m, 4H,  $CH_2-CH_2$ ); 2.44 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H,  $CH_2N$ ); 2.62-2.72 (m, 4H, pip); 2.68 (s, 3H,  $CH_3$ ); 2.98-3.07 (m, 4H, pip); 3.28-3.32 (m, 2H,  $CH_2NHCO$ ); 6.31 (br t,  $J=5.4$  Hz, 1H,  $NHCO$ ); 6.86 (dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=7.2$  Hz, 1H, H-arom); 7.10-7.17 (m, 2H, H-arom); 7.39-7.54 (m, 5H, Phenyl); 7.86 (s, 1H, H-2); 11.21 (br s, 1H, H-3).

**SYNTHESE WEITERER MÖGLICHER BEISPIELVERBINDUNGEN****Beispiel 17**

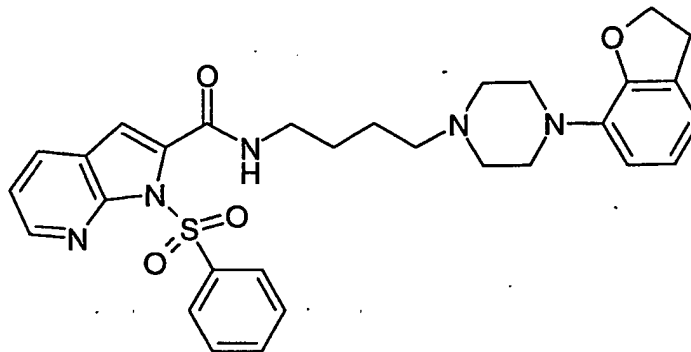
*N*-4-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-carbamid



Die Kupplung der Säurekomponente und der Aminkomponente kann analog zu Beispiel 2 erfolgen, wobei die Säurekomponente sowie die Aminkomponente-C3 hergestellt werden, wie weiter oben beschrieben.

**Beispiel 18**

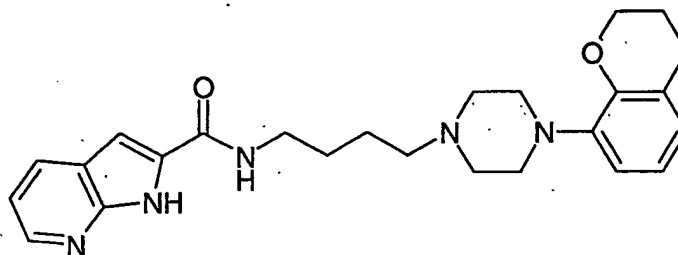
*N*-4-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid



- 5 Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 17 erfolgen.

**Beispiel 19**

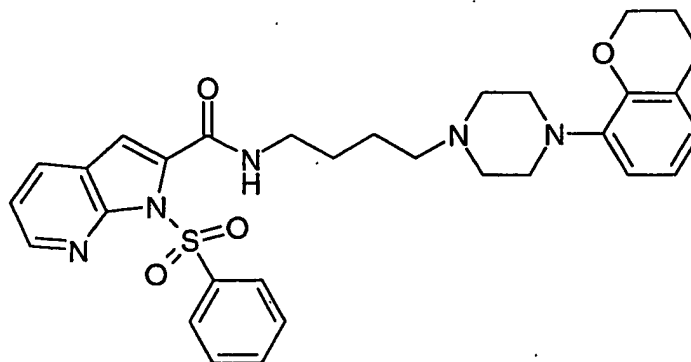
*N*-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid



- 10 Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 17 erfolgen.

**Beispiel 20**

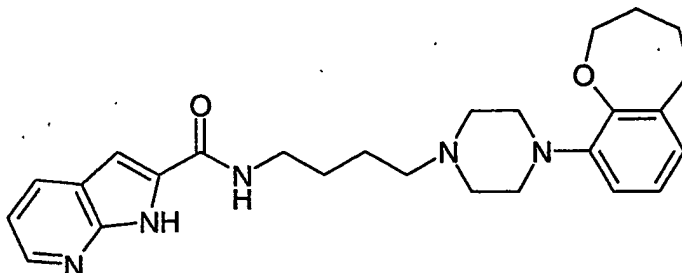
*N*-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid



- Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 17 erfolgen.

**Beispiel 21**

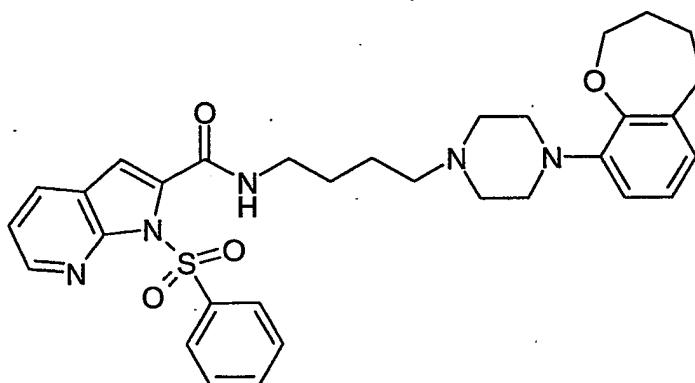
*N*-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid



5 Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 17 erfolgen.

**Beispiel 22**

*N*-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid

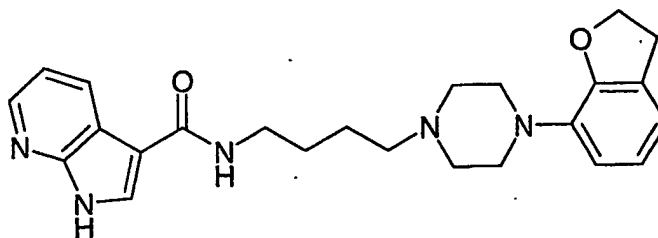


10

Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 17 erfolgen.

**Beispiel 23**

*N*-4-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

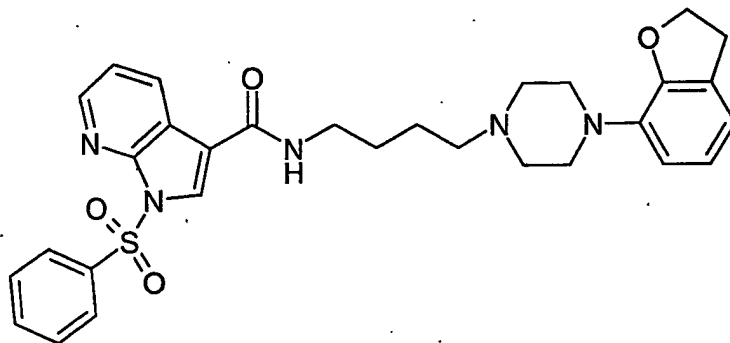


15

Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 17 erfolgen.

**Beispiel 24**

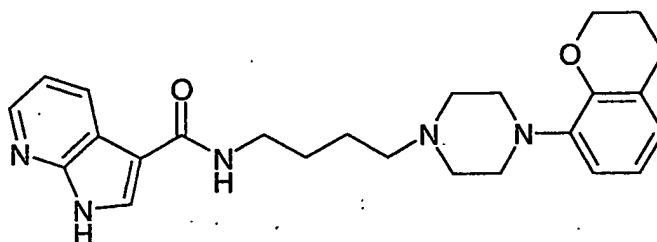
*N*-4-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid



- 5 Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 17 erfolgen.

**Beispiel 25**

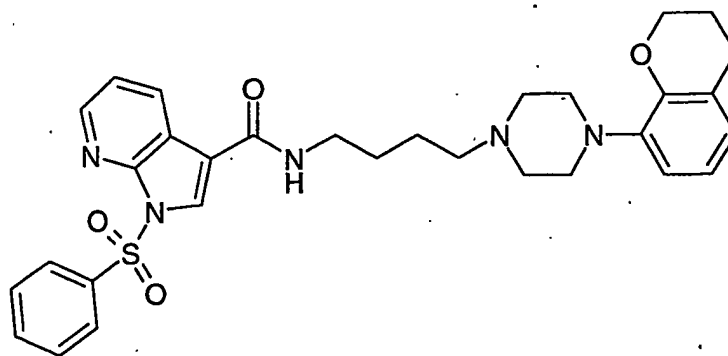
*N*-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid



- 10 Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 17 erfolgen.

**Beispiel 26**

*N*-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

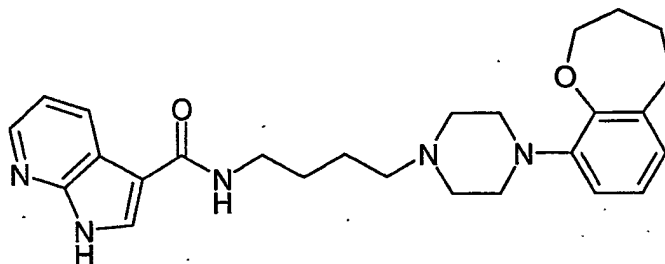


- 15

Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 17 erfolgen.

**Beispiel 27**

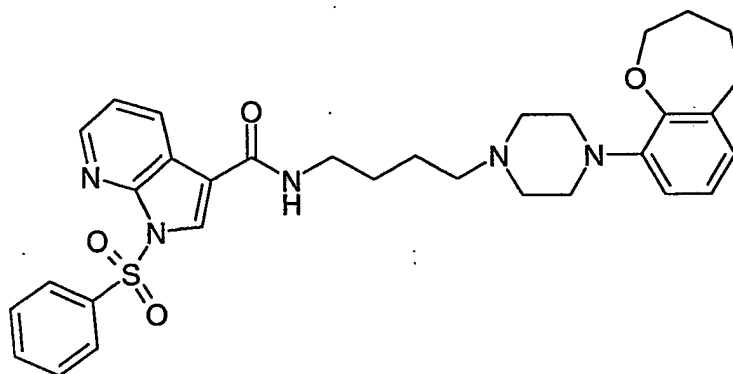
*N*-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid



5 Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 17 erfolgen.

**Beispiel 28**

*N*-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

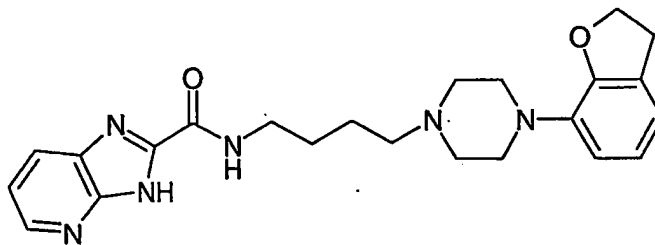


10

Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 17 erfolgen.

**Beispiel 29**

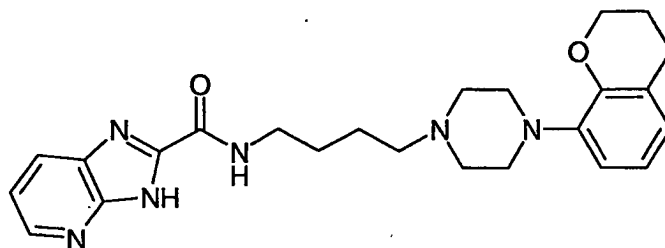
*N*-4-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid



15

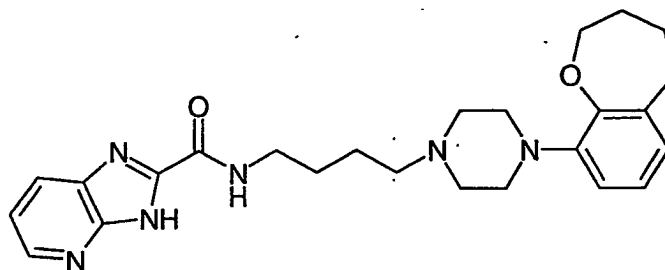
Die Kupplung der Säurekomponente und der Aminkomponente kann analog zu Beispiel 5 erfolgen, wobei die Säurekomponente sowie die Aminkomponente-C3 hergestellt werden, wie weiter oben beschrieben

53

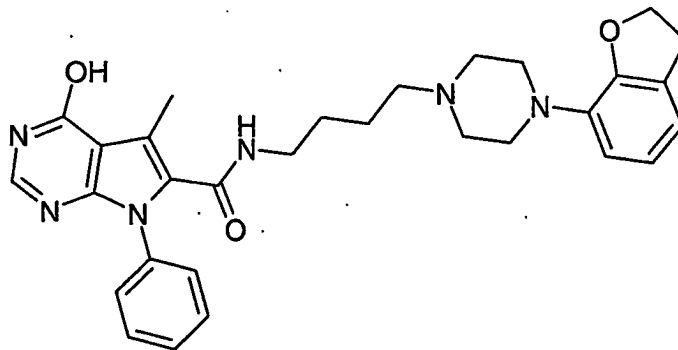
**Beispiel 30***N*-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 29 erfolgen.

5

**Beispiel 31***N*-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

10 Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 29 erfolgen.

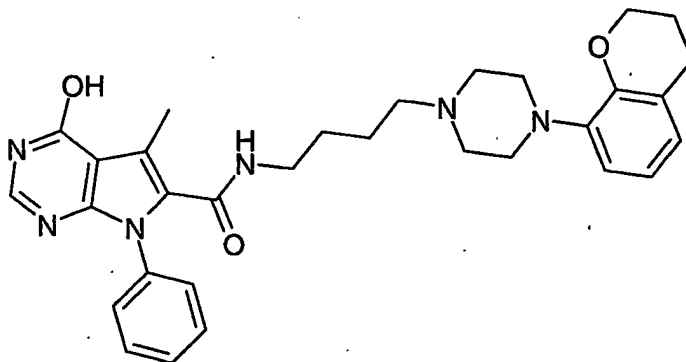
**Beispiel 32***N*-4-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6-carbamid bzw. des Oxo-Tautomeren

15

Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 29 erfolgen.

**Beispiel 33**

*N*-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid bzw. des Oxo-Tautomeren



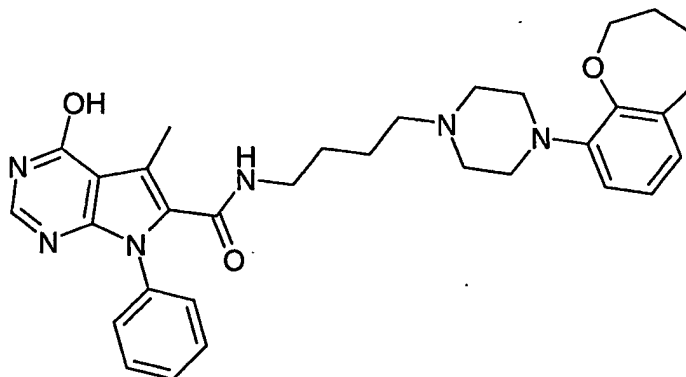
5

Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 29 erfolgen.

**Beispiel 34**

*N*-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid bzw. des Oxo-Tautomeren

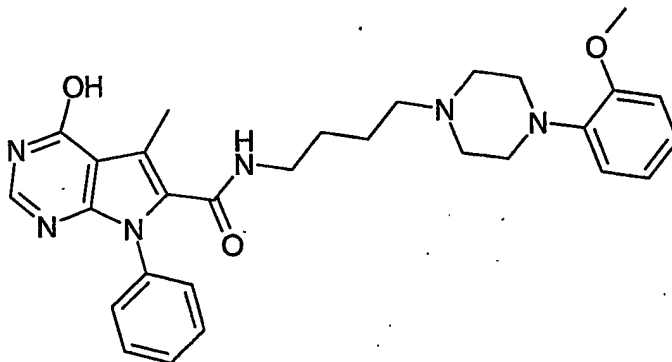
10



Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 29 erfolgen.

**Beispiel 35**

*N-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid bzw. des Oxo-Tautomeren*



5

Die Synthese kann analog zur Herstellung von Beispiel 5 erfolgen.

**BIOLOGISCHE AKTIVITÄT**

10

Die biologischen Aktivitäten der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in Radioligandbindungsuntersuchungen ermittelt. Alle Radioligandexperimente wurden nach von uns beschriebenen Methoden durchgeführt (Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 756-762). Für die Messung der Affinitäten zu den Rezeptoren der D2-Familie kamen Membranhomogenate von chinesischen Hamster-Ovarialzellen (CHO-Zellen) zum Einsatz, die jeweils den humanen D2long-, den humanen D2short- (Hayes, G. et al. *Mol. Endocrinol.* **1992**, 6, 920-926), den humanen D3- (Sokoloff, P. et al. *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, 225, 331-337) oder den humanen D4.4-Rezeptorsubtyp (Asghari, V. *J. Neurochem.* **1995**, 65, 1157-1165) stabil exprimierten. Prinzipiell erfolgten die Bindungsassays durch Inkubation der Rezeptorhomogenate mit dem Radioligand [<sup>3</sup>H]Spiperon und der zu untersuchenden Verbindung in verschiedenen Konzentrationen. Die Ermittlung der Affinitäten zum D1-Rezeptor erfolgte mit nativen Membranhomogenaten, gewonnen aus dem Striatum des Schweines, und dem D1-selektiven Radioliganden [<sup>3</sup>H]SCH 23390.

20

25

Die Messung der Bindungsstärken der Verbindungen zu den Serotonin-Rezeptorsubtypen 5-HT1A und 5-HT2 wurden nach von uns beschriebenen Methoden (Heindl, C. et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3141-3152) durchgeführt. Dazu inkubierten wir Cortex-Membranpräparationen des Schweines mit den Radioliganden [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT (für 5-HT1A) oder [<sup>3</sup>H]Ketanserine (5-HT2) und den Verbindungen in verschiedenen



Konzentrationen. In gleicher Weise wurde die Affinität der Testverbindungen zum  $\alpha 1$ -Rezeptor des Schweins untersucht, wobei porcine Cortex-Membranpräparationen und der  $\alpha 1$ -selektive Radioligand [ $^3\text{H}$ ]Prazosin eingesetzt wurden.

- 5 Alle im Dopaminrezeptor-Bindungsassay untersuchten Verbindungen zeigten gute bis sehr gute Affinitäten zu den Dopamin-Rezeptoren mit einer klaren Bindungspräferenz zu den D2- und D3-Subtypen. Pyrrolopyridine weisen insbesondere dann eine sehr hohe D3-Affinität auf, wenn sie einen Abstand von 4-5 Kohlenstoffatomen zwischen dem Amidstickstoff und dem Stickstoff des Piperazinteils tragen. Dabei ist immer eine deutliche
- 10 Selektivität zum D3-Rezeptor zu erkennen, der bei allen getesteten Verbindungen mit Ki-Werten zwischen 0.1 und ca 10 nM gebunden wurde. (Tabelle 1)

**Tabelle 1:** Bindungsdaten und Selektivitätsmuster der Verbindungen von Formel I und II für die Dopamin-Rezeptoren porcineD1, humanD2long, humanD2short, humanD3 und humanD4.4<sup>a</sup>

Verbindung	Ki-Werte in [nM] <sup>b</sup>					D3-Selektivität		
						D2long/	D2short/	D4.4 /
	D1	D2long	D2short	D3	D4.4	D3	D3	D3
<b>Beispiel 1</b>	1500	58	42	0,82	32	71	51	39
<b>Beispiel 2</b>	1300	180	110	9,3	130	19	12	14
<b>Beispiel 3</b>	440	19	6,5	0,13	42	150	34	320
<b>Beispiel 4</b>	680	68	39	0,80	110	85	49	140

<sup>a</sup> ermittelt für D2long, D2short, D3 und D4.4 mit dem Radioliganden [ $^3\text{H}$ ]Spiperon und für D1 mit [ $^3\text{H}$ ]SCH 23390; <sup>b</sup> Durchschnittswerte aus 2-6 Einzelexperimenten jeweils durchgeführt als Triplikate

20

Untersuchungen zur Bestimmung der intrinsischen Aktivität der Beispiolverbindungen wurden in einem Mitogenese-Assay in Anlehnung an die Literatur (Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4563-4569; Bettinetti, L. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4594-4597) durchgeführt. Dabei wurden verschiedenen Konzentrationen der zu untersuchenden

25 Verbindung mit D3-Rezeptor exprimierenden Zellen inkubiert und anschließend die rezeptorvermittelte Stimulation der Mitogeneserate durch Einbau des radioaktiven Markers

[<sup>3</sup>H]Thymidin gemessen. Agonistische, partialagonistische oder antagonistische Effekte wurden im Vergleich zur Wirkung des vollen Agonisten Quinpirol ermittelt. (Tabelle 2)

**Tabelle 2:** Ergebnisse der Mitogenese-Experimente mit den Ausführungsbeispielen am Dopamin-D3-Rezeptor zur Ermittlung der intrinsischen Aktivität<sup>a</sup>

Verbindungen	Anzahl Einzel-messungen [n]	EC <sub>50</sub> -Wert [nM] <sup>b</sup>	agonistische Aktivität [%] <sup>c</sup>
<b>Beispiel 1</b>	12	0,96	14
<b>Beispiel 2</b>	6	7,9	12
<b>Beispiel 3</b>	12	1,3	41
<b>Beispiel 4</b>	6	2,1	16
<b>Quinpirol</b>	5	3,2	100

<sup>a</sup> dosisabhängiger Einbau des Radiomarkers [<sup>3</sup>H]Thymidin als Maß für die Stimulation der Mitogeneserate gemessen bei sieben verschiedenen Konzentrationen in Quadruplikaten

<sup>b</sup> EC<sub>50</sub>-Wert der Dosis-Wirkungskurve abgeleitet von den Durchschnittswerten aller Einzelversuche (n)

<sup>c</sup> agonistische Aktivität in [%] bezogen auf den maximalen Effekt des vollen Agonisten Quinpirol

Bei diesem Test wurden für die untersuchten Verbindung unterschiedliche intrinsische Effekte am D3-Rezeptor gemessen. So zeigen die Verbindungen 1, 2 und 4 eine Stimulation des Rezeptors im Bereich von 10% - 20% und sind eher als schwach partialagonistisch zu bezeichnen, wohingegen Beispielverbindung 3 mit einer intrinsischen Aktivität von 41% als Partialagonist einzuordnen ist.

Die Untersuchung der Affinitäten zu den Serotoninrezeptorsubtypen 5-HT1A und 5-HT2 sowie zum adrenergen α1-Rezeptor sind in Tabelle 3 beschrieben.

Auch die Bindungsstärke zu den Serotonin- und alpha 1-Rezeptoren ist mit Affinitäten im Bereich von bis zu 25 nM als recht stark zu charakterisieren, wobei drei der vier getesteten Beispiele eine deutliche Selektivität zum 5-HT1A-Rezeptor verglichen mit dem 5-HT2-Subtyp zeigen.

**Tabelle 3:** Ergebnisse der Bindungsuntersuchungen mit Substanzen nach Formel I und II an den Serotonin-Rezeptoren porcine 5-HT<sub>1A</sub>, porcine 5-HT<sub>2</sub> sowie am porcinen adrenergen Rezeptorsubtyp  $\alpha_1$ <sup>a</sup>

Verbindungen	K <sub>i</sub> -Werte in [nM] <sup>b</sup>			D3-Selektivität		
	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2</sub>	$\alpha_1$	5-HT <sub>1A</sub> /D3	5-HT <sub>2</sub> /D3	$\alpha_1$ /D3
<b>Beispiel 1</b>	23	340	1,3	28	1200	1,6
<b>Beispiel 2</b>	14	1100	4,6	1,5	120	0,49
<b>Beispiel 3</b>	24	63	3,6	180	480	28
<b>Beispiel 4</b>	16	200	21	20	250	26

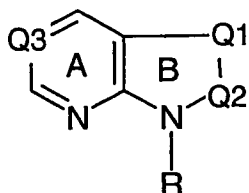
<sup>a</sup> ermittelt für 5-HT<sub>1A</sub> mit dem Radioliganden [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT, für 5-HT<sub>2</sub> mit

5 [<sup>3</sup>H]Ketanserin und für  $\alpha_1$  mit [<sup>3</sup>H]Prazosin

<sup>b</sup> Durchschnittswerte aus 2 Einzelexperimenten jeweils durchgeführt als Triplikate

## Ansprüche

### 1. Verbindungen der allgemeinen Formel I,



Formel I

in der bedeuten:

A ist ein aromatischer 6-gliedriger Ring, dessen ringbildende C-Atome unabhängig voneinander jeweils einen Substituenten R1 tragen können;

B ist ein aromatischer 5-gliedriger Ring, der genau eine Gruppe X trägt;

Q1 ist N, N-R', S, O, CH, C-R1 oder C-X;

Q2 ist CH, C-R1 oder C-X, wobei entweder Q1 oder Q2 eine Gruppe C-X bilden;

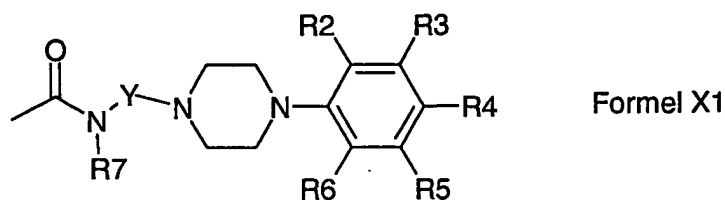
Q3 ist N, CH oder C-R1;

R1 ist jeweils unabhängig ausgewählt aus Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, Phenylalkyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Phenylalkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Phenylalkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino;

R' ist ausgewählt aus Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Phenylalkyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Phenylalkylcarbonyl und Phenylsulfonyl;

R fehlt, wenn Q1 N-R', S oder O repräsentiert oder R ist ausgewählt aus Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Phenylalkyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Phenylalkylcarbonyl und Phenylsulfonyl, wenn Q1 N, CH, C-R1 oder C-X ist;

X ist eine Gruppe mit der allgemeinen Formel X1



5 wobei gilt:

Y ist eine unverzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 2-5 Kohlenstoffatomen oder eine Kette  $-(CH_2)_o-Z-(CH_2)_p$ , worin Z ausgewählt ist aus den Resten Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, wobei o und p jeweils unabhängig voneinander den Wert 0, 1, 2 oder 3 haben und wobei die Summe aus o und p höchstens 3 ist;

10 R2, R3, R4, R5 und R6 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, Phenylalkyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Phenylalkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Phenylalkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, wobei zwei benachbarte Reste R2, R3, R4, R5 und R6 auch gemeinsam mit den C-Atomen des Phenylrings an die sie gebunden sind, einen sauerstoffhaltigen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden können;

R7 ist Wasserstoff oder Alkyl;

25 in Form der freien Base, deren physiologisch akzeptable Salze sowie möglicher Enantiomere, Diastereomere und Tautomere.

2. Verbindung nach Anspruch 1,

30 wobei gilt:

A ist ein aromatischer 6-gliedriger Ring, dessen ringbildende C-Atome unabhängig voneinander jeweils einen Substituenten R1 tragen können;

B ist ein aromatischer 5-gliedriger Ring, der genau eine Gruppe X trägt;

Q1 ist N, N-R', CH, C-R1 oder C-X;

Q2 ist CH, C-R1 oder C-X, wobei entweder Q1 oder Q2 eine Gruppe C-X bilden;

Q3 ist N, CH oder C-R1

R1 ist in den Verbindungen der allgemeinen Formel Ia jeweils unabhängig ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy; Fluor; Chlor; Brom; Trifluormethyl; Cyano; Amino; Carboxy; Sulfo; Sulfamoyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyloxy; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkylthio; unsubstituiertes C2-C6 Alkynyl; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenyl; Phenyl(C1-C6)Alkyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einem oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenoxy; -C(O)-(C1-C6)Alkyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist; -C(O)-(C1-C6)Alkyl-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; C1-C6 Alkyloxycarbonyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; Phenyl(C1-C6)Alkyloxycarbonyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; C1-C6 Alkylaminosulfonyl und C1-C6 Alkylsulfonylamino;

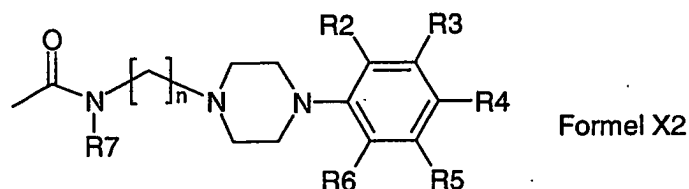
R' ist ausgewählt aus Wasserstoff; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyl; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenyl; Phenyl(C1-C6)Alkyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-(C1-C6)Alkyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist; -C(O)-(1-C6)Alkyl-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; und Phenylsulfonyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist;

wenn Q1 N-R' repräsentiert, fehlt R;

wenn Q1 N, CH, C-R1 oder C-X repräsentiert, ist R ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyl; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenyl; Phenyl(C1-C6)Alkyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-(C1-C6)Alkyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; -C(O)-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist; -C(O)-(C1-C6)Alkyl-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist; und Phenylsulfonyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist;

X ist in Verbindungen der allgemeinen Formel Ia eine Gruppe der allgemeinen

Formel X2



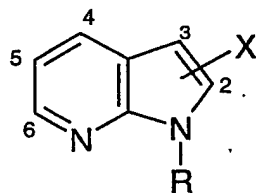
5 in der n den Wert 2-5 hat und in der die Substituenten R2, R3, R4, R5, R6 und R7 bevorzugt und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe Gruppe Wasserstoff, Hydroxy; Fluor; Chlor; Brom; Trifluormethyl; Cyano; Amino; Carboxy; Sulfo; Sulfamoyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituier-  
 10 tes C1-C6 Alkyl; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituier-tes C1-C6 Alkyloxy; unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituier-tes C1-C6 Alkylthio; unsubstituiertes C2-C6 Alkynyl; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituier-tes Phenyl; Phenyl(C1-C6)Alkyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituier-  
 15 tes ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituier-tes ist; unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einem oder mehreren Methoxygruppen substituier-tes Phenoxy; -C(O)-C1-C6 Alkyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituier-tes ist; -C(O)-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer  
 20 oder mehreren Methoxygruppen substituier-tes ist; -C(O)-(C1-C6)-Alkyl-Phenyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituier-tes ist und wobei das C1-C6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituier-tes ist; C1-C6 Alkyloxycarbonyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituier-tes ist; Phenyl(C1-  
 25 C6)Alkyloxycarbonyl, wobei das Phenyl unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituier-tes ist und wobei das C1-6 Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituier-tes ist; C1-C6 Alkylaminosulfonyl und C1-C6 Alkylsulfonylamino oder zwei benachbarte Reste R2, R3, R4, R5 und R6 bilden gemeinsam mit den C-Atomen des  
 30 Phenylrings an die sie gebunden sind, einen sauerstoffhaltigen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring;



R7 ist C1-6 Alkyl oder Wasserstoff;

in Form der freien Base, deren physiologisch akzeptablen Salze sowie möglicher Enantiomere, Diastereomere und Tautomere.

- 5
3. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin Y eine Gruppe  $-(CH_2)_n-$  mit  $n = 4$  oder 5 darstellt.
- 10
4. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R7 Wasserstoff ist.
5. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, mit der allgemeinen Formel II



Formel II

15 in der bedeuten:

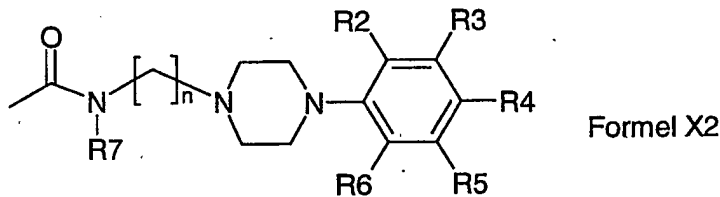
der Substituent X ist mit Position 2 oder 3 des Pyrrolo[2,3-b]pyridins verknüpft und stellt eine Gruppe dar, wie in den Ansprüchen 1- 4 beschrieben;

20 das Pyrrolo[2,3-b]pyridin kann in den Positionen 4-6 des A-Rings sowie an der nicht mit X verknüpften Positionen 2 oder 3 des B-Rings jeweils Substituenten R1 tragen, wie in den Ansprüchen 1-4 beschrieben;

25 R ist eine Gruppe wie in den vorhergehenden Ansprüchen beschrieben.

6. Verbindungen nach Anspruch 5, wobei der Substituent X mit der Position 2 des Pyrrolo[2,3-b]pyridins verknüpft ist.

7. Verbindungen nach Anspruch 5, wobei der Substituent X mit der Position 3 des Pyrrolo[2,3-b]pyridins verknüpft ist.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 5-7, wobei der Substituent R ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder ein Phenylsulfonyl ist.
9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 5-8, wobei X eine Gruppe der allgemeinen Formel X2



darstellt, in der gilt:

n ist 4 oder 5;

R2, R3, R4, R5, R6 und R7 sind Substituenten, wie in Anspruch 2 beschrieben.

10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 5-9, wobei mindestens einer der Substituenten R2 oder R3 ausgewählt ist aus der Gruppe Chlor, Fluor, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl und Propyl.

11. Verbindung ausgewählt aus

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl) -1H-butylpyrrolo[2,3-b]pyridin-2-ylcarbamid

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl) -1H-butyl-1-phenylsulfonylpyrrolo[2,3-b]pyridin-2-ylcarbamid

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl) -1H-butylpyrrolo[2,3-b]pyridin-2-ylcarbamid

N-4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)-1*H*-butyl-1-phenylsulfonylpyrrolo[2,3-  
b]pyridin-2-ylcarbamid

5

N-4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-  
carbamid

N-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-  
3-carbamid

10

N-4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-  
*b*]pyridin-3-carbamid

N-{4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-  
*b*]pyridin-3-carbamid

15

N-4-[4-(2-Ethoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-  
*b*]pyridin-3-carbamid

20

N-4-[4-(2,3-Dimethylphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-  
*b*]pyridin-3-carbamid

N-4-[4-(Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-  
carbamid

25

N-4-[4-(Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-  
pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid

N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid

30

N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-  
*b*]pyridin-2-carbamid

N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-  
pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid

35

N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-carbamid

5 N-4-[4-(Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

N-4-[4-(Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

10 N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

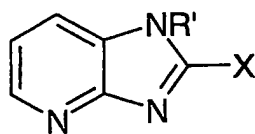
N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

15 N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

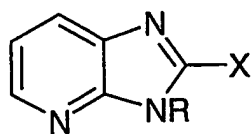
20 N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbamid

12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-4, mit der allgemeinen Formel IIIa oder IIIb

25



Formel IIIa



Formel IIIb

in der bedeuten:

30

der Substituent X stellt eine Gruppe dar, wie weiter in den Ansprüchen 1-4 beschrieben;

das Imidazo[4,5-b]pyridin ist unsubstituiert oder trägt im A-Ring ein oder mehrere Substituenten R1, wie in den Ansprüchen 1 und 2 beschrieben;

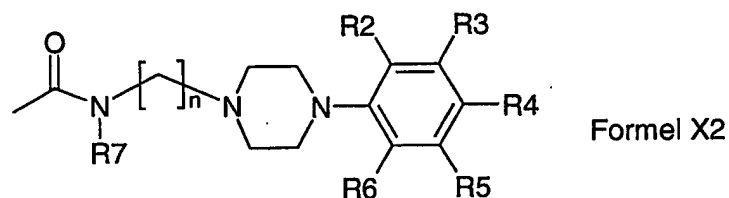
R und R' sind Gruppen, wie in den Ansprüchen 1 und 2 beschrieben.

5

13. Verbindungen nach Anspruch 12, wobei der Substituent R ein Wasserstoffatom oder ein Phenylsulfonyl ist.

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 11-13, wobei X eine Gruppe der allgemeinen Formel X2

10



darstellt, in der gilt:

15

n ist 4 oder 5;

R2, R3, R4, R5, R6 und R7 sind Substituenten, wie in Anspruch 2 beschrieben.

20

15. Verbindungen nach einem der Ansprüche 11-14, wobei mindestens einer der Substituenten R2 oder R3 ausgewählt ist aus der Gruppe Chlor, Fluor, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl und Propyl.

## 16. Verbindung ausgewählt aus

5 N-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

N-4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

10 N-4-[4-(2-Chlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

N-4-[4-(2,3-Dimethylphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

15 N-4-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

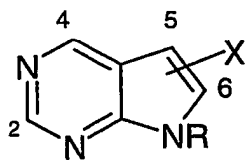
N-4-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

20 N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-carbamid

25

## 17. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-4, mit der allgemeinen Formel IV



Formel IV

30

in der bedeuten:

der Substituent X ist in den Positionen 5 oder 6 mit dem Heteroarenkern

verknüpft und stellt eine Gruppe dar, wie in den Ansprüchen 1-4 beschrieben;

das Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin ist bis auf die Gruppe X unsubstituiert oder kann in den Positionen 2 und 4 des A-Rings oder an der nicht mit X verknüpften  
5 Position 5 oder 6 des B-Rings jeweils Substituenten R1 tragen, wie in den Ansprüchen 1 und 2 beschrieben;

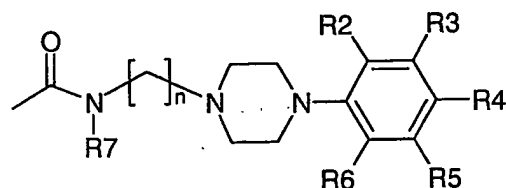
R ist eine Gruppe, wie in den Ansprüchen 1 und 2 beschrieben.

10 18. Verbindungen nach Anspruch 17, wobei R Wasserstoff, Phenylsulfonyl oder ein unsubstituiertes oder ein mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes Phenyl repräsentiert.

15 19. Verbindungen nach einem der Ansprüche 17-18, wobei der Heteroarenkern unsubstituiert ist oder ein oder zwei Substituenten R1 trägt, die ausgewählt sind aus Hydroxy und C1-C3 Alkyl.

20. Verbindungen nach einem der Ansprüche 17-19, wobei X eine Gruppe der Formel X2 darstellt,

20



Formel X2

in der gilt:

25

n ist 4 oder 5;

R2, R3, R4, R5, R6 und R7 sind Substituenten, wie in Anspruch 2 beschrieben.

30

21. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 17-20, wobei mindestens einer der Substituenten R2 und R3 ausgewählt ist aus Chlor, Fluor, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl und Propyl.

22. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 17-21, ausgewählt aus

N-4-[4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid und Tautomere davon

N-4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid und Tautomere davon

N-4-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid und Tautomere davon

N-4-[4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid und Tautomere davon

N-4-[4-(2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-carbamid und Tautomere davon.

23. Verbindungen gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche als Arzneimittel.

24. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine oder mehrere Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche und ein pharmazeutisch akzeptables Hilfsmittel.

25. Verwendung einer Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen.

26. Verwendung einer Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Störungen des Urogenitaltrakts.

27. Verwendung einer Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen aus der Gruppe Psychosen, Schizophrenie, Angststörungen, Zwangsstörungen, Drogenabhängigkeit, depressive Störungen, Arzneimittel-induzierte



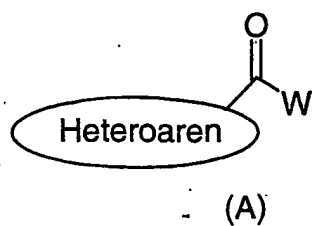
extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen, Morbus Parkinson, Segawa-Syndrom, Tourette-Syndrom, Restless-Leg Syndrom, Schlafstörungen, Übelkeit, kognitive Störungen, männliche erektile Dysfunktion, Hyperprolaktinämie; Hyperprolaktinom, Glaukoma, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Autismus, Schlaganfall und urinale Inkontinenz.

28. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schizophrenie, depressiven Störungen, L-Dopa oder Neuroleptika-induzierten Bewegungsstörungen, Morbus Parkinson, Segawa-Syndrom, Restless-Leg-Syndrom, Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) oder urinale Inkontinenz verwendet werden.

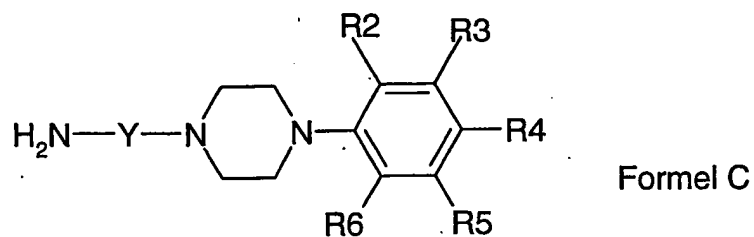
29. Methode zur Behandlung oder Vorbeugung einer ZNS-Erkrankung oder einer Störung des Urinaltrakts bei einem Säuger, gekennzeichnet durch Verabreichung einer oder mehrerer Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-22 oder einer pharmazeutischen Formulierung nach Anspruch 24 an einen Säuger, der einer solchen Behandlung bedarf.

30. Methode nach Anspruch 29, wobei die Erkrankung oder Störung ausgewählt ist aus der Gruppe der Psychosen, Schizophrenie, Angststörungen, Zwangsstörungen, Drogenabhängigkeit, depressive Störungen, Arzneimittel-induzierte extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen, Morbus Parkinson, Segawa-Syndrom, Tourette-Syndrom, Restless-Leg Syndrom, Schlafstörungen, Übelkeit, kognitive Störungen, männliche erektile Dysfunktion, Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Glaukoma, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Autismus, Schlaganfall und urinale Inkontinenz.

31. Herstellung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-22 durch Umsetzung eines Säurederivats A

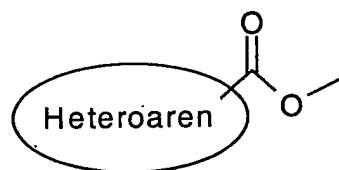


mit einer freien Base der allgemeinen Formel C

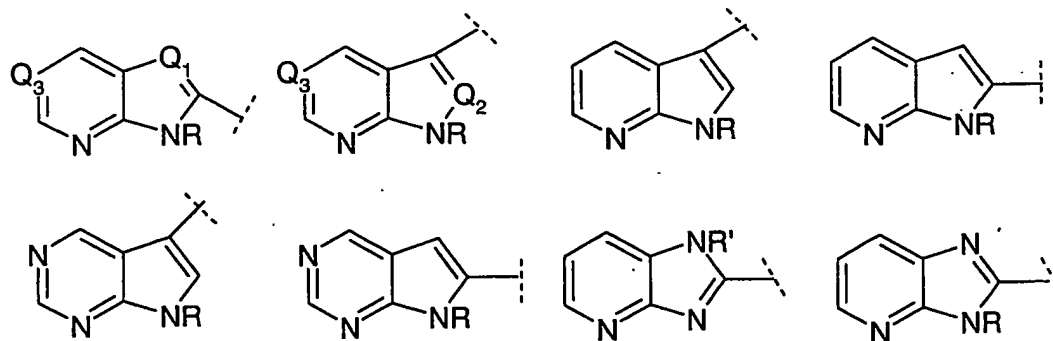


wobei gilt:

W ist ausgewählt aus OH, Cl, Br oder einer Gruppe



Heteroarenen steht jeweils für eine Gruppe, die ausgewählt ist aus



wobei

A, B, Q3 und R jeweils die Bedeutung haben, wie in den vorhergehenden Ansprüchen definiert;

5 Q1 und Q2 jeweils die Bedeutung haben wie in den vorherigen Ansprüchen definiert, aber nicht C-X repräsentieren;

die durchkreuzte Bindung bei den Heteroarenen für eine Bindung der Gruppe – C(O)-W an ein ringbildendes C-Atom des 5er Rings des Heteroarens steht;

10

die Heteroarene ein oder mehrfach mit R1 substituiert sein können, wie in den vorhergehenden Ansprüchen definiert;

15

Y, R2, R3, R4, R5 und R6 jeweils die Bedeutung haben, wie in den vorhergehenden Ansprüchen definiert,

20

und wobei für den Fall, dass der Substituent W eine Hydroxygruppe ist, die entsprechende Säuregruppe vor der Umsetzung mit der freien Base der allgemeinen Formel C durch Zugabe von einem oder mehreren Aktivierungsreagenzien aktiviert wird.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
C07D471/04 C07D487/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 623 618 A (MERCK SHARP & DOHME LTD) 9 November 1994 (1994-11-09) Formel IIa, Beispiele page 2, lines 27-31; claim 3 -----	1-31
P,A	EP 1 552 836 A (IKEDA, JOH-E) 13 July 2005 (2005-07-13) Formel I, paragraphs [0008], [0009] -----	1-31
A	WO 2004/024878 A (GOV'T OF THE U.S.A. AS REPRESENTED BY THE SECRETARY OF THE DEPARTMENT) 25 March 2004 (2004-03-25) Formel I, page 8, line 18 - page 10, line 24 ----- -/--	1-31

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 March 2006

Date of mailing of the international search report

24/03/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rudolf, M

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 496 692 A (FABRICA ESPANOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A.) 29 July 1992 (1992-07-29) Formel I, page 2, lines 38-42 -----	1-31
A	WO 03/028728 A (RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT. (HU)) 10 April 2003 (2003-04-10) Formel I, page 18, lines 1-23; claims 1,8,9,11 -----	1-31
A	EP 0 343 961 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 29 November 1989 (1989-11-29) Formel I, page 3, lines 23-28 -----	1-31
A	NEIL R. CURTIS, JANUSZ J. KULAGOWSKI, PAUL D. LEESON, MARK P. RIDGILL, FRANCES EMMS, STEPHEN B. FREEDMAN, SHIL PATEL, SMITA PATEL: "Synthesis and SAR of 2- and 3-substituted 7-Azaindoles as potential dopamine D4 ligands" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 9, 1999, pages 585-588, XP002371307 compounds 11 -----	1-31
P,A	WO 2004/104001 A (OSI PHARMACEUTICALS, INC; BRADLEY, STUART, EDWARD; KRULLE, THOMAS, MAR) 2 December 2004 (2004-12-02) Formula I, page 3, line 31 - page 5, line 31 -----	1-31
E	WO 2006/001754 A (ASTRAZENECA AB; BERG, STEFAN; HEDSTROEM, JOHAN; HELLBERG, SVEN; SOEDER) 5 January 2006 (2006-01-05) Formel I, page 38, line 18 - page 40, line 6 -----	1-31

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0623618	A	09-11-1994	AU 674373 B2	19-12-1996
			AU 5647094 A	08-09-1994
			BG 99885 A	29-02-1996
			BR 9406128 A	27-02-1996
			CA 2116213 A1	02-09-1994
			CN 1118598 A	13-03-1996
			CZ 9502241 A3	13-03-1996
			FI 954088 A	31-08-1995
			WO 9420497 A1	15-09-1994
			HU 71799 A2	28-02-1996
			JP 2710751 B2	10-02-1998
			JP 6279442 A	04-10-1994
			NO 953406 A	31-10-1995
			NZ 261593 A	25-09-1996
			PL 310443 A1	11-12-1995
			SI 9400091 A	31-12-1994
			SK 106395 A3	06-12-1995
			US 5432177 A	11-07-1995
EP 1552836	A	13-07-2005	CA 2500420 A1	08-04-2004
			WO 2004028540 A1	08-04-2004
			JP 2004123562 A	22-04-2004
			US 2005261306 A1	24-11-2005
WO 2004024878	A	25-03-2004	AU 2003267201 A1	30-04-2004
			CA 2498936 A1	25-03-2004
EP 0496692	A	29-07-1992	ES 2027898 A6	16-06-1992
			JP 4321677 A	11-11-1992
			PT 97510 A	31-01-1992
WO 2003028728	A	10-04-2003	HU 0103987 A2	28-05-2003
EP 0343961	A	29-11-1989	AT 132862 T	15-01-1996
			AU 628341 B2	17-09-1992
			AU 3502589 A	30-11-1989
			CA 1340113 C	03-11-1998
			DE 68925385 D1	22-02-1996
			DE 68925385 T2	15-05-1996
			DK 249989 A	25-11-1989
			ES 2081302 T3	01-03-1996
			FI 892424 A	25-11-1989
			GB 2218988 A	29-11-1989
			GR 3019217 T3	30-06-1996
			HU 53095 A2	28-09-1990
			IE 64151 B1	12-07-1995
			IL 90279 A	30-03-1995
			JP 2015059 A	18-01-1990
			JP 2711284 B2	10-02-1998
			KR 128345 B1	03-04-1998
			NZ 229225 A	21-12-1990
			PT 90633 A	30-11-1989
WO 2004104001	A	02-12-2004	AU 2004240946 A1	02-12-2004
			CA 2525502 A1	02-12-2004
WO 2006001754	A	05-01-2006	NONE	

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

C07D471/04 C07D487/04 A61K31/437 A61K31/519

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 623 618 A (MERCK SHARP & DOHME LTD) 9. November 1994 (1994-11-09) Formel IIa, Beispiele Seite 2, Zeilen 27-31; Anspruch 3 -----	1-31
P,A	EP 1 552 836 A (IKEDA, JOH-E) 13. Juli 2005 (2005-07-13) Formel I, Absätze [0008], [0009] -----	1-31
A	WO 2004/024878 A (GOV'T OF THE U.S.A. AS REPRESENTED BY THE SECRETARY OF THE DEPARTMENT) 25. März 2004 (2004-03-25) Formel I, Seite 8, Zeile 18 - Seite 10, Zeile 24 ----- -/--	1-31



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&amp;\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. März 2006

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

24/03/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rudolf, M

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 496 692 A (FABRICA ESPANOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A.) 29. Juli 1992 (1992-07-29) Formel I, Seite 2, Zeilen 38-42 -----	1-31
A	WO 03/028728 A (RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT. (HU)) 10. April 2003 (2003-04-10) Formel I, Seite 18, Zeilen 1-23; Ansprüche 1,8,9,11 -----	1-31
A	EP 0 343 961 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 29. November 1989 (1989-11-29) Formel I, Seite 3, Zeilen 23-28 -----	1-31
A	NEIL R. CURTIS, JANUSZ J. KULAGOWSKI, PAUL D. LEESON, MARK P. RIDGILL, FRANCES EMMS, STEPHEN B. FREEDMAN, SHIL PATEL, SMITA PATEL: "Synthesis and SAR of 2- and 3-substituted 7-Azaindoles as potential dopamine D4 ligands" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, Bd. 9, 1999, Seiten 585-588, XP002371307 compounds 11 -----	1-31
P,A	WO 2004/104001 A (OSI PHARMACEUTICALS, INC; BRADLEY, STUART, EDWARD; KRULLE, THOMAS, MAR) 2. Dezember 2004 (2004-12-02) Formula I, Seite 3, Zeile 31 - Seite 5, Zeile 31 -----	1-31
E	WO 2006/001754 A (ASTRAZENECA AB; BERG, STEFAN; HEDSTROEM, JOHAN; HELLBERG, SVEN; SOEDER) 5. Januar 2006 (2006-01-05) Formel I, Seite 38, Zeile 18 - Seite 40, Zeile 6 -----	1-31



**Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 29, 30  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Obwohl die Ansprüche 29, 30 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0623618	A	09-11-1994	AU 674373 B2	19-12-1996
			AU 5647094 A	08-09-1994
			BG 99885 A	29-02-1996
			BR 9406128 A	27-02-1996
			CA 2116213 A1	02-09-1994
			CN 1118598 A	13-03-1996
			CZ 9502241 A3	13-03-1996
			FI 954088 A	31-08-1995
			WO 9420497 A1	15-09-1994
			HU 71799 A2	28-02-1996
			JP 2710751 B2	10-02-1998
			JP 6279442 A	04-10-1994
			NO 953406 A	31-10-1995
			NZ 261593 A	25-09-1996
			PL 310443 A1	11-12-1995
			SI 9400091 A	31-12-1994
			SK 106395 A3	06-12-1995
			US 5432177 A	11-07-1995
EP 1552836	A	13-07-2005	CA 2500420 A1	08-04-2004
			WO 2004028540 A1	08-04-2004
			JP 2004123562 A	22-04-2004
			US 2005261306 A1	24-11-2005
WO 2004024878	A	25-03-2004	AU 2003267201 A1	30-04-2004
			CA 2498936 A1	25-03-2004
EP 0496692	A	29-07-1992	ES 2027898 A6	16-06-1992
			JP 4321677 A	11-11-1992
			PT 97510 A	31-01-1992
WO 2003028728	A	10-04-2003	HU 0103987 A2	28-05-2003
EP 0343961	A	29-11-1989	AT 132862 T	15-01-1996
			AU 628341 B2	17-09-1992
			AU 3502589 A	30-11-1989
			CA 1340113 C	03-11-1998
			DE 68925385 D1	22-02-1996
			DE 68925385 T2	15-05-1996
			DK 249989 A	25-11-1989
			ES 2081302 T3	01-03-1996
			FI 892424 A	25-11-1989
			GB 2218988 A	29-11-1989
			GR 3019217 T3	30-06-1996
			HU 53095 A2	28-09-1990
			IE 64151 B1	12-07-1995
			IL 90279 A	30-03-1995
			JP 2015059 A	18-01-1990
			JP 2711284 B2	10-02-1998
			KR 128345 B1	03-04-1998
			NZ 229225 A	21-12-1990
			PT 90633 A	30-11-1989
WO 2004104001	A	02-12-2004	AU 2004240946 A1	02-12-2004
			CA 2525502 A1	02-12-2004
WO 2006001754	A	05-01-2006	KEINE	

## AZAINDOLE CARBOXAMIDES

Dopamine is an important neurotransmitter of the central nervous system. Dopamine is effective by bonding to five different dopamine receptors. As a result of their morphology and the nature of their signal transmission these can be classified as D1-like (D1 and D5) and D2-like (D2-, D3- and D4-receptors) (Neve, K.A. *The Dopamine Receptors*. Humana Press, **1997**). The sub-types of the D2 family in particular have an important part to play in the regulation of central nervous processes. While the D2-receptors are predominantly expressed in the basal ganglia and are involved there in the control and modulation of neuromotor circuits, D3-receptors are mainly found in the mesolimbic system, in which emotional and cognitive processes are controlled. Disturbances in the signal transduction of these receptors lead to a number of neuropathological changes which can sometimes result in serious illnesses. As a result the D3-receptor in particular is a promising target for the development of active substances for the treatment of psychiatric illnesses such as schizophrenia or unipolar depressions, of disturbances of consciousness and for treatment of neurodegenerative diseases such as Parkinson's and the dyskinesia that can occur in the course of long-term therapy, but also for the treatment of drug dependency (Pulvirenti, L. et al. *Trends Pharmacol. Sci.* **2002**, 23, 151-153, Joyce, J.N. *Pharmacol. Ther.* **2001**, 90, 231-259). Here the most D3-receptor-selective bonding profile should be sought. Depending on the intrinsic activity (full agonist, partial agonist, antagonist or inverse agonist) such ligands can have a stimulating, modulating or also inhibiting effect on the pathologically altered dopamine signal transduction system and can thus be used for the treatment of these diseases.

Compounds with an arylpiperazine structure have previously been described as dopamine receptor-active ligands (Robarge, M.J. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3175-3186). Benzamides and naphthamides with arylpiperazine partial structures are also known as ligands of dopamine receptors (Perrone, R. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4903-4909; EP 0 779 284 A1). Recently heteroarene amides have also been described as D3-receptor-active compounds (Bettinetti, L. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4594-4597, Leopoldo, M. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5727-5735, WO 2004004729 A1). A phenylpiperazinylnaphthamide has also recently been reported on as a selective D3-partial agonist, which demonstrated hopeful activities in the animal model, and which could be used for the treatment of cocaine addiction (Pilla, M. et al. *Nature* **1999**, 400, 371-375). Furthermore, because of the characteristic features of this compound elimination of the serious motor impairments

(dyskinesias) caused by long-term treatment of Parkinson's disease with the pharmaceutical preparation L-DOPA can be achieved (Bezard, E. et al. *Nature Med.* **2003**, 9, 762-767). The most recent literature describes the neuro-protective effect of D3-selective partial agonists against MPTP-induced neurone loss in mice as a murine model for Parkinson's disease (Boeckler, F. et al. *Biochem. Pharmacol.* **2003**, 6, 1025-1032).

Of the range of arylpiperazinylheteroarene carboxamides structural examples with oxygen-, sulphur- or nitrogen-containing heteroarene carboxylic acid components are above all described (ES 2027898; EP 343 961; US 3646047; US 3734915; WO 2004/024878; Leopoldo, M. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5727-5735, Bettinetti, L. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4594-4597; WO 2004004729 A1).

The structural characteristic shared by many highly affine dopamine receptor ligands concerns a variable substituted phenylpiperazine partial structure, which is linked via a spacer of several carbons in length to an aryl- or heteroarylcarboxamide. Such compounds are, by way of example, described in Bettinetti, L. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4594-4597, Campiani, G. et al. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3822-3839 and Hackling, A. et al. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3883-3889.

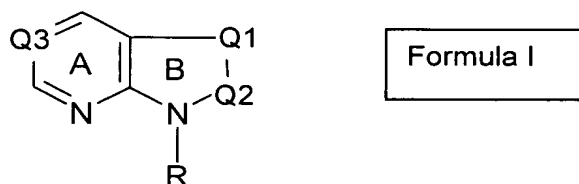
To date only carboxamide-substituted heteroaromatic systems have been described which have a heteroatom in the pentacycle. Heteroatoms in the aromatic hexacycle have to date only been known in compounds from the prior art which have a nitrogen atom in the annulation position of the bicycle, like for example pyrazolo[1,5-a]pyridines. However a nitrogen atom in said annulation position has no basic characteristics.

In the context of intensive structure-effect investigations into dopamine receptor ligands, it has now surprisingly been found that the dopamine D3-receptor also recognises hereoarene carboxamides as highly affine ligands which contain a nitrogen atom with basic characteristics in the six-membered aromatic ring system.

The subject-matter of the invention thus comprises azaindoles with a basic nitrogen in the six-ring of the heterocycle, which in the 2 or 3 position of the 5-ring are substituted with a carboxamide unit. During *in vitro* research these demonstrated a high affinity and selective bonding characteristics to the D3-receptor. Some compounds also demonstrate a notable affinity to serotonergic receptors, in particular to the 5-HT1a-receptor.

The compounds according to the invention could therefore constitute valuable therapeutic agents for the treatment of central nervous system disorders, such as for example schizophrenia or various types of depression, for neuroprotection in neurodegenerative diseases, in addictive disorders, glaucoma, cognitive disorders, restless leg syndrome, attention deficit hyperactive syndrome (ADHS), hyperprolactinemia, hyperprolactinomia and autism, in idiopathic or medically-induced extrapyramidal motor disturbances, such as acathisia, rigor, dystonia and dyskinesias, as well as various disorders of the urinary tract.

The subject-matter of this invention consists of compounds of the general formula I,



in which:

A is an aromatic 6-membered ring, the ring-forming C-atoms of which in each case and independently of one another can carry a substituent R1;

B is an aromatic 5-membered ring, which carries precisely one X group;

Q1 is N, N-R'; S, O, CH, C-R1 or C-X;

Q2 is CH, C-R1 or C-X, wherein either Q1 or Q2 form a C-X group;

Q3 is N, CH or C-R1

25

R1 is in each case independently selected from among hydroxy, alkyl, alkyloxy, alkylthio, alkenyl, alkynyl, phenyl, phenylalkyl, phenoxy, halogen, trifluoromethyl, alkylcarbonyl, phenylcarbonyl, phenylalkylcarbonyl, alkyloxycarbonyl, phenylalkyloxycarbonyl, cyano, nitro, amino, carboxy, sulfo, sulfamoyl, sulfonylamino, alkylaminosulfonyl and

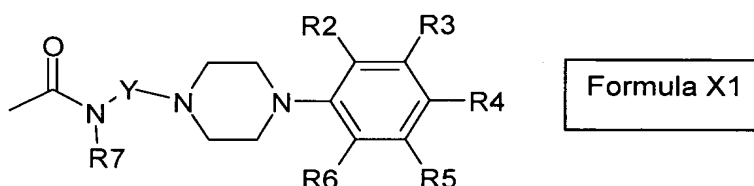
30

alkylsulfonylamino;

R' is selected from among hydrogen, alkyl, phenyl, phenylalkyl, alkylcarbonyl, phenylcarbonyl, phenylalkylcarbonyl and phenylsulfonyl;

R is absent, if Q1 represents N-R', S or O or R is selected from among hydrogen, alkyl, phenyl, phenylalkyl, alkylcarbonyl, phenylcarbonyl, phenylalkylcarbonyl and phenylsulfonyl, if Q1 is N, CH, C-R1 or C-X.

X is a group of general formula X1



wherein:

Y is a unbranched, saturated or unsaturated hydrocarbon chain with 2-5 carbon atoms or a chain  $-(CH_2)_o-Z-(CH_2)_p$ , in which Z is selected from the residues cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl, wherein o and p in each case and independently of one another have the value 0, 1, 2 or 3 and wherein the sum of o and p is a maximum of 3;

R2, R3, R4, R5 and R6 are in each case and independently of one another selected from the group comprising hydrogen, hydroxy, alkyl, alkyloxy, alkylthio, alkenyl, alkynyl, phenyl, phenylalkyl, phenoxy, halogen, trifluoromethyl, alkylcarbonyl, phenylcarbonyl, phenylalkylcarbonyl, alkyloxycarbonyl, phenylalkyloxycarbonyl, cyano, nitro, amino, carboxy, sulfo, sulfamoyl, sulfonylamino, alkylaminosulfonyl and alkylsulfonylamino, wherein two vicinal residues R2, R3, R4, R5 and R6 including together with the C-atoms of the phenyl ring to which they are bonded, can form an oxygen-containing 5-, 6- or 7-membered ring;

R7 is alkyl or preferably hydrogen;

in the form of the free base, their physiologically acceptable salts and possible enantiomers, diastereomers and tautomers.

In one embodiment of the invention the two rings A and B, apart from the X group, have a maximum of 3, 2 or 1 substituents R1 or are unsubstituted apart from the X group.

In a preferred embodiment of the invention the substituents R1 of the heteroarene in the compounds according to the invention of general formula I are selected from the group comprising hydroxy; fluorine; chlorine; bromine; trifluormethyl; cyano; amino; carboxy; sulfo; sulfamoyl; unsubstituted or hydroxy substituted C1-C6 alkyl; unsubstituted or hydroxy substituted C1-C6 alkyloxy; unsubstituted or hydroxy substituted C1-C6 alkylthio; unsubstituted C2-C6 alkynyl; unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted phenyl; phenyl(C1-C6)alkyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted phenoxy; -C(O)-(C1-C6)alkyl, wherein the alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; -C(O)-phenyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted; -C(O)-(C1-C6)alkyl-phenyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; C1-C6 alkyloxycarbonyl, wherein the alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; phenyl(C1-C6)alkyloxycarbonyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; C1-C6 alkylaminosulfonyl, in particular methylaminosulfonyl and C1-C6 alkylsulfonylamino; in particular methansulfonylamino.

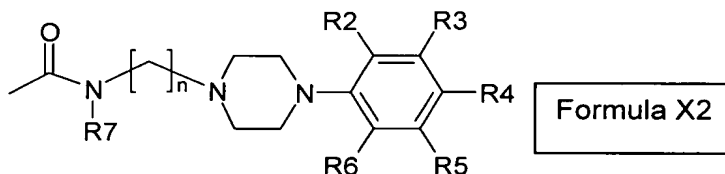
In the compounds according to the invention of general formula I R2, R3, R4, R5 and R6 are preferably and independently of one another selected from the group comprising hydrogen; hydroxy; fluorine; chlorine; bromine; trifluormethyl; cyano; amino; carboxy; sulfo; sulfamoyl; unsubstituted or hydroxy substituted C1-C6 alkyl; unsubstituted or hydroxy substituted C1-C6 alkyloxy; unsubstituted or hydroxy substituted C1-C6 alkylthio; unsubstituted C2-C6 alkynyl; unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted phenyl; phenyl(C1-C6)alkyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted phenoxy; -C(O)-(C1-C6)alkyl, wherein the alkyl is unsubstituted or hydroxy

substituted; -C(O)-phenyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted; -C(O)-(C1-C6)alkyl-phenyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; C1-C6 alkyloxycarbonyl, wherein the alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; phenyl(C1-C6)alkyloxycarbonyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; C1-C6 alkylaminosulfonyl, in particular methylaminosulfonyl and C1-C6 alkylsulfonylamino; in particular methansulfonylamino, or two vicinal residues R2, R3, R4, R5 and R6 together with the C-atoms of the phenyl ring to which they are bonded form an oxygen-containing 5-, 6- or 7-membered ring.

In a preferred embodiment of the invention Y in the compounds according to the invention is a chain  $-(CH_2)_p-Z-(CH_2)_o-$ , wherein Z is selected from the residues cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl, and wherein p and o are independently of one another selected from 0, 1 and 2 and together provide a maximum value of 2 or 1 or are both 0.

In the compounds of general formula I or X1, Y is preferably a hydrocarbon chain of formula  $-(CH_2)_q-$  with q=2, 3, 4 or 5, particularly preferably with n=4 or 5.

X thus particularly preferably represents a group of general formula X2



in which n has the value 2-5 and particularly preferably the value 4 or 5, and the substituents R2, R3, R4, R5, R6 and R7 have the significance described in more detail above.

In a preferred embodiment at least one of the two residues R2 and R3 stands for a substituent other than hydrogen, in particular for halogen or C1-C6 alkyl or C1-C6 alkyloxy,

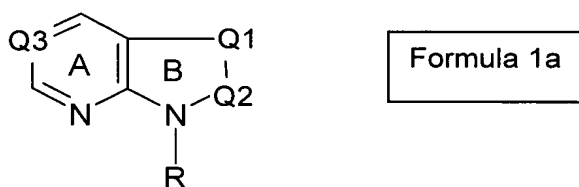


while the residues R4, R5 and R6 in the compounds according to the invention of general formula I or in formula X1 and formula X2 in each case stand for hydrogen.

In a preferred embodiment of the invention one of the two substituents R2 or R3 is a halogen, in particular fluorine or chlorine, particularly preferably R2 and R3 both being halogen, most particularly preferably chlorine.

In a further preferred embodiment of the invention two vicinal substituents selected from R2, R3, R4, R5 and R6, and in particular substituents R2 and R3 together with the phenyl residue to which they are bonded form a chromane, tetrahydrobenzoxepine or dihydrobenzofurane in the compounds of general formula I.

A further preferred aspect of the present invention concerns compounds of general formula I in embodiments as described in the following under "Formula 1a":



wherein:

A is an aromatic 6-membered ring, the ring-forming C-atoms of which in each case and independently of one another can carry a substituent R1;

B is an aromatic 5-membered ring, which carries precisely one X group;

Q1 is N, N-R'; CH, C-R1 or C-X;

Q2 is CH, C-R1 or C-X, wherein either Q1 or Q2 form a C-X group;

Q3 is N, CH or C-R1

R1 is in each case in the compounds of general formula Ia independently selected from the group comprising hydroxy; fluorine; chlorine; bromine; trifluormethyl; cyano; amino;

carboxy; sulfo; sulfamoyl; unsubstituted or hydroxy substituted C1-C6 alkyl; unsubstituted or hydroxy substituted C1-C6 alkyloxy; unsubstituted or hydroxy substituted C1-C6 alkylthio; unsubstituted C2-C6 alkynyl; unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted phenyl; phenyl(C1-C6)alkyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted phenoxy; -C(O)-(C1-C6)alkyl, wherein the alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; -C(O)-phenyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted; -C(O)-(C1-C6)alkyl-phenyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; C1-C6 alkyloxycarbonyl, wherein the alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; phenyl(C1-C6)alkyloxycarbonyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; C1-C6 alkylaminosulfonyl, in particular methylaminosulfonyl and C1-C6 alkylsulfonylamino; in particular methansulfonylamino;

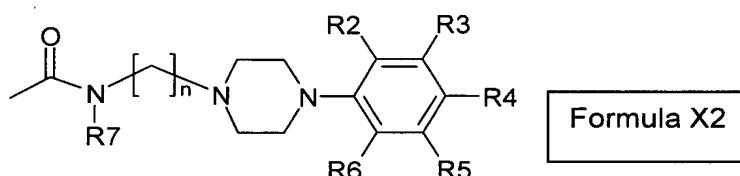
R' is selected from among hydrogen; unsubstituted or hydroxy substituted C1-C6 alkyl; unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted phenyl; phenyl(C1-C6)alkyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; -C(O)-(C1-C6)alkyl, wherein the alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; -C(O)-phenyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted; -C(O)-(C1-C6)alkyl-phenyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; and phenylsulfonyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted;

if Q1 represents N-R', R is absent;

if Q1 represents N, CH, C-R1 or C-X, R is selected from the group comprising hydrogen; unsubstituted or hydroxy substituted C1-C6 alkyl; unsubstituted or fluorine, chlorine or

bromine and/or with one or more methoxy groups substituted phenyl; phenyl(C1-C6)alkyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; -C(O)-(C1-C6)alkyl, wherein the alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted;  
 5 -C(O)-phenyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted; -C(O)-(C1-C6)alkyl-phenyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; and phenylsulfonyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine  
 10 and/or with one or more methoxy groups substituted;

X is in compounds of general formula 1a a group of general formula X2



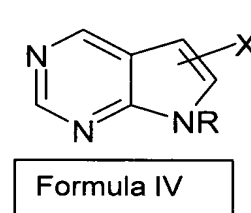
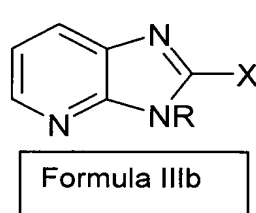
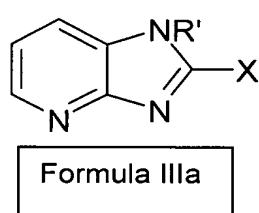
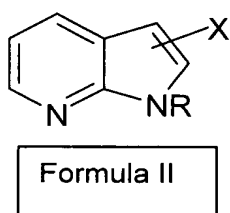
15 in which n has the value 2-5 particularly preferably the value 4 or 5 and in which the substituents R2, R3, R4, R5 R6 and R7 preferably and in each case independently of one another are selected from the group comprising hydrogen; hydroxy; fluorine; chlorine; bromine; trifluormethyl; cyano; amino; carboxy; sulfo; sulfamoyl; unsubstituted or hydroxy  
 20 substituted C1-C6 alkyl; unsubstituted or hydroxy substituted C1-C6 alkyloxy; unsubstituted or hydroxy substituted C1-C6 alkylthio; unsubstituted C2-C6 alkynyl; unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted phenyl; phenyl(C1-C6)alkyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the  
 25 C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted phenoxy; -C(O)-(C1-C6)alkyl, wherein the alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; -C(O)-phenyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted; -C(O)-(C1-C6)alkyl-phenyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine,  
 30 chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; C1-C6 alkyloxycarbonyl, wherein the alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; phenyl(C1-C6)alkyloxycarbonyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy

groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted;  
 C1-C6 alkylaminosulfonyl, in particular methylaminosulfonyl and C1-C6 alkylsulfonylamino;  
 in particular methansulfonylamino, or two vicinal residues R2, R3, R4, R5 and R6 together  
 with the C-atoms of the phenyl ring to which they are bonded form an oxygen-containing 5-  
 5, 6- or 7-membered ring.

R7 is C1-C6 alkyl or, preferably, hydrogen;

in the form of the free base, their physiologically acceptable salts and possible  
 10 enantiomers, diastereomers and tautomers.

Example compounds of formulae I or Ia are selected from among

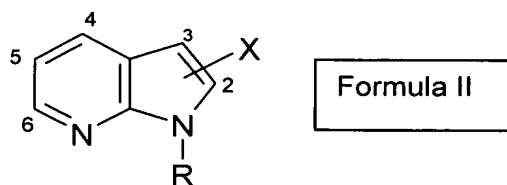


15 wherein

R, R' and X in each case have the significance described in more detail above under  
 formulae I and Ia and

20 the C-atoms of the ring A can in each case and independently of one another carry a  
 substituent R1, as defined above under formulae I and Ia.

In a preferred embodiment the invention concerns compounds of general formula II



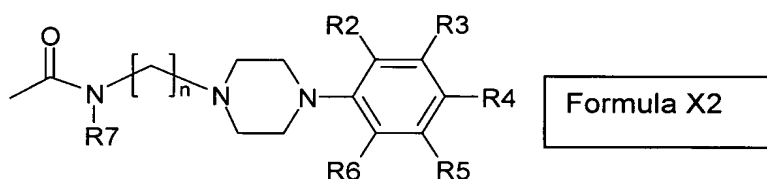
25 in which:

the substituent X is linked with position 2 or 3 of the pyrrolo[2,3-b]pyridine and represents a group as described in more detail above under formula I or formula Ia;

the pyrrolo[2,3-b]pyridine can in positions 4-6 of the A ring or at the position 2 or 3 of the B ring not linked with X in each case carry substituents R1, as described in more detail above under formula I or formula Ia, wherein the pyrrolo[2,3-b]pyridine preferably has a maximum of two substituents R1 and particularly preferably is unsubstituted;

R is a group as described above under formula I or formula Ia and is preferably a hydrogen atom, a methyl group or a phenylsulfonyl;

the substituent X in the compounds of general formula II is preferably in the form of a group of general formula X2



in which:

n is 2, 3, 4 or 5, particularly preferably 4 or 5;

R2, R3, R4, R5, R6 and R7 are substituents, as described above under formula I or formula Ia; in preferred embodiments R4, R5 and R6 are in each case hydrogen, while R2 and R3 are by way of example selected from among hydrogen, chlorine, fluorine, methoxy, ethoxy, propoxy, methyl, ethyl and propyl; in another preferred embodiment the invention concerns compounds of general formula II, wherein at least one of the substituents R2 or R3 is selected from among chlorine, fluorine, methoxy, ethoxy, propoxy, methyl, ethyl and propyl.

Examples of compounds are

N-4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl) -1*H*-butylpyrrolo[2,3-b]pyridin-2-ylcarbamide

N-4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl) -1*H*-butyl-1-phenylsulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarbamide

5 N-4-(4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl) -1*H*-butylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarbamide

N-4-(4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl) -1*H*-butyl-1-phenylsulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarbamide

10 N-4-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide

N-4-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide

15 N-4-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide

N-{4-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide

20

N-4-[4-(2-ethoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide

25 N-4-[4-(2,3-dimethylphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide

N-4-[4-(dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carbamide

30 N-4-[4-(dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carbamide

N-4-[4-(chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carbamide

35 N-4-[4-(chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carbamide

N-4-[4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carbamide

- 5 N-4-[4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carbamide

N-4-[4-(dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide

- 10 N-4-[4-(dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide

N-4-[4-(chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide

- 15 N-4-[4-(chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide

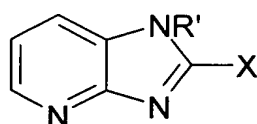
N-4-[4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide

20

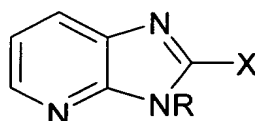
N-4-[4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide.

In another preferred embodiment the invention concerns compounds of general formula

25 IIIa or IIIb



Formula IIIa



Formula IIIb

30 in which:

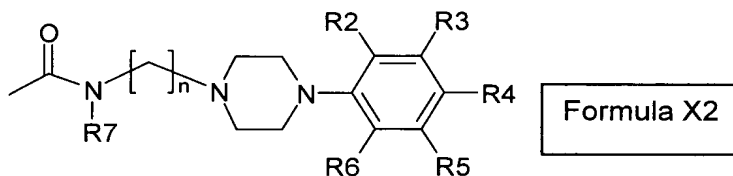
the substituent X represents a group, as defined in more detail above under formula I or formula Ia;

the imidazo[4,5-b]pyridine can in the A ring carry one or more substituents R1, as described in more detail above under formula I or formula Ia, wherein the A ring preferably carries a maximum of two substituents R1 and in a preferred embodiment is unsubstituted;

R and R' are groups, as described in more detail above under formula I or formula Ia.

A preferred embodiment of the invention concerns compounds of formula IIIb, in particular if the substituent R is a hydrogen atom or a phenylsulfonyl.

In a further preferred embodiment of the invention the substituent X in the compounds of general formula III, in particular the compounds of formula IIIb, is in the form of a group of general formula X2



in which:

n is 2, 3, 4 or 5 and particularly preferably 4 or 5;

R2, R3, R4, R5, R6 and R7 are substituents as described above under formula I or formula Ia; in preferred embodiments R4, R5 and R6 are in each case hydrogen, while R2 and R3 are by way of example selected from among chlorine, fluorine, methoxy, ethoxy, propoxy, methyl, ethyl and propyl; in another preferred embodiment the invention concerns compounds of general formula III, wherein at least one of the substituents R2 or R3 is a methoxy group or a halogen atom. In another embodiment the substituent R4 is a substituent other than hydrogen, e.g. fluorine.

Examples of compounds of formula III are

N-4-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-carbamide



N-4-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carbamide

N-4-[4-(2-chlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carbamide

5

N-4-[4-(2,3-dimethylphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carbamide

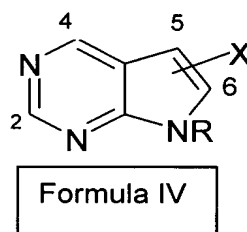
N-4-[4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carbamide

10 N-4-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carbamide

N-4-[4-(chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carbamide

15 N-4-[4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carbamide.

In another preferred embodiment the invention concerns compounds of general formula IV



20 in which:

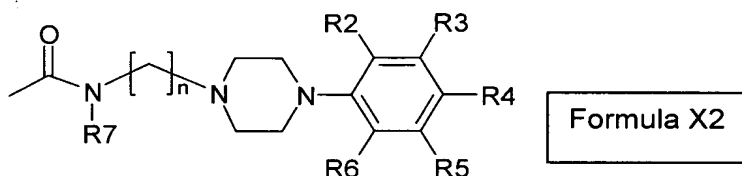
the substituent X is linked in positions 5 or 6 with the heteroarene core and represents a group as described in more detail above under formula I or formula Ia;

25 the pyrrolo[2,3-*b*]pyrimidine can in positions 2 and 4 of the A ring or at the position 5 or 6 of the B ring not linked with X in each case carry substituents R1, as described in more detail above under formula I or formula Ia; in examples of embodiments a compound of formula IV carries one or two substituents R1, selected from among hydroxy and C1-C3 alkyl; in another embodiment the pyrrolo[2,3-*b*]pyrimidine carries no substituents R1;

30

R is in compounds of general formula IV a group, as described in more detail above under formula I or formula Ia and preferably represents hydrogen, phenyl sulfonyl or a phenyl which is unsubstituted or substituted with one or more halogen atoms.

- 5 In a further preferred embodiment of the invention the substituent X in the compounds of general formula IV, in particular the compounds of formula IIIb, is in the form of a group of general formula X2



10

in which:

n is 2, 3, 4 or 5 and particularly preferably 4 or 5;

- 15 R2, R3, R4, R5, R6 and R7 are substituents, as described above under formula I or formula Ia; in preferred embodiments R4, R5 and R6 are in each case hydrogen, while at least one of the substituents R2 and R3 is by way of example selected from among chlorine, fluorine, methoxy, ethoxy, propoxy, methyl, ethyl and propyl; in a preferred embodiment the invention concerns compounds of general formula IV, wherein at least
- 20 one of the substituents R2 or R3 is a methoxy group or a halogen atom.

Examples of compounds of formula IV are

- 25 N-4-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carbamide and tautomers of this

N-4-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carbamide and tautomers of this

- 30 N-4-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carbamide and tautomers of this

N-4-[4-(chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carbamide and tautomers of this

5 N-4-[4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carbamide and tautomers of this.

The invention also concerns physiologically acceptable salts of the compounds according to the invention. Examples of such salts are described in the following definitions.

10 To the person skilled in the art it is clear that depending on the choice of substituents geometrical isomers and/or optically active compounds can result. In this case both the isomers and racemates and also the respective pure enantiomeric or possibly diastereomeric forms are the subject matter of the present invention. The invention also covers tautomers of the disclosed compounds. For example, it will be clear to the person  
15 skilled in the art that a hydroxy group can be present in a (hetero)aromatic ring through tautomerism as an oxogroup.

The substituents mentioned in the description and in the attached claims include in particular the following groups.

20

"Alkyl" can be a branched or unbranched alkyl group, which preferably has between 1 and 10 C-atoms, particularly preferably between 1 and 6 C-atoms ("C1-C6 alkyl") and most particularly preferably 1, 2 or 3 C-atoms. "C1-C6 alkyl" includes, for example, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, neopentyl, t-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 1-ethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl and n-hexyl. "Alkyl" can also be cyclical or contain a cyclical component, wherein cycles with 3-7 C-atoms are preferred, e.g. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl. "Alkyl" is preferably not cyclical and contains no cyclical component. Alkyl groups can also be substituted with one or more substituents, in particular with hydroxy or amine. "Alkyl" is  
25 preferably unsubstituted or hydroxy substituted.  
30

"Alkenyl" and "alkinyl" have at least one double or triple bond. They can be branched or linear and preferably have between 2 and 6 C-atoms. Alkenyls or alkinyls are preferably bonded to the heteroarene- or phenyl ring of the matrix of the compound in such a way  
35 that the double or triple bond is conjugated with the aromatic ring. Alkenyl and alkinyl can also be substituted with one or more substituents, preferably with phenyl, wherein the

phenyl group then is preferably located at C-Atom 2 (if the alkenyl or alkynyl is bonded via C-atom 1 to the heteroarene- or phenyl ring of the scaffold). The alkenyls or alkynyls are preferably unsubstituted.

5 "Alkyloxy" is the -O-alkyl group, in which the alkyl is preferably selected from the groups specified above for "alkyl". "Alkyloxy" is preferably a C1-C6-alkyloxy group, particularly preferably methoxy.

10 "Alkylthio" is the -S-alkyl group, in which the alkyl is preferably selected from the groups specified above for "alkyl". "Alkylthio" is preferably a C1-C6-alkyl-S-group.

"Alkylaminosulfonyl" includes the -SO<sub>2</sub>-NH-alkyl and -SO<sub>2</sub>-N-dialkyl groups, in which alkyl is preferably selected from the groups specified above for "alkyl". "Alkyl" in the "alkylaminosulfonyl" is preferably a C1-C6-alkyl group. "Alkylaminosulfonyl" examples  
15 include methylaminosulfonyl, N,N-dimethylaminosulfonyl or butylaminosulfonyl.

"Alkylsulfonylamino" is the -NH-SO<sub>2</sub>-alkyl group, in which alkyl is preferably selected from the groups specified above for "alkyl". "Alkylsulfonylamino" is preferably a C1-C6-alkylsulfonylamino group, e.g. methanesulfonylamino.  
20

"Phenyl" is preferably unsubstituted, but can also be independently substituted one or more times, e.g. with alkoxy, alkyl, trifluoromethyl or halogen.

25 "Phenylalkyl" is the -alkyl-phenyl group, wherein phenyl and alkyl have the significance as defined above. Phenylalkyl includes for example phenylethyl and benzyl and is preferably benzyl.

"Phenoxy" is the -O-phenyl group, in which phenyl has the significance defined in more detail above.

30 "Alkylcarbonyl" includes the -C(O)-alkyl group, in which alkyl is preferably selected from the groups specified above for "alkyl", and is particularly preferably -C(O)-C1-C6-alkyl. "Alkylcarbonyl" is preferably acetyl, propionyl or butyryl.

35 "Phenylcarbonyl" is -C(O)-phenyl, in which phenyl has the significance as defined in more detail above.

"Phenylalkylcarbonyl" is -C(O)-alkyl-phenyl, in which alkyl and phenyl have the significance as defined in more detail above.

- 5 "Alkyloxycarbonyl" is the -C(O)-O-alkyl group, in which alkyl is preferably selected from the groups specified above for "alkyl". "Alkoxycarbonyl" is preferably a (C1-C6-alkyl)oxycarbonyl group.

- 10 "Phenylalkyloxycarbonyl" is the -C(O)-O-alkyl-phenyl group, in which alkyl and phenyl have the significance as defined in more detail above.

"Halogen" includes fluorine, chlorine, bromine and iodine, and is preferably fluorine, chlorine or bromine.

- 15 "Sulfamoyl" includes the  $\text{-SO}_2\text{-NH}_2$  group.

"Sulfonylamino" includes the  $\text{-NH-SO}_2\text{H}$  group.

- 20 "Physiologically acceptable salts" include non-toxic addition salts of a base, in particular a compound of formulae (I) to (IV) in the form of the free base, with organic or inorganic acids. Examples of inorganic acids include HCl, HBr, sulphuric acid and phosphoric acid. Organic acids include acetic acid, propionic acid, pyruvic acid, butyric acid,  $\alpha$ -,  $\beta$ - or  $\gamma$ -hydroxybutyric acid, valeric acid, hydroxyvaleric acid, caproic acid, hydroxycaproic acid, caprylic acid, capric acid, lauric acid, myristic acid, palmitic acid, stearic acid, glycolic acid, 25 lactic acid, D-glucuronic acid, L-glucuronic acid, D-galacturonic acid, glycine, benzoic acid, hydroxybenzoic acid, gallic acid, salicylic acid, vanillic acid, coumarinic acid, caffeic acid, hippuric acid, orotic acid, L-tartaric acid, D-tartaric acid, D,L-tartaric acid, meso-tartaric acid, fumaric acid, L-malic acid, D-malic acid, D,L-malic acid, oxalic acid, malonic acid, succinic acid, maleic acid, oxalo-acetic acid, glutaric acid, hydroxyglutaric acid, ketoglutaric acid, 30 adipinic acid, ketoadipinic acid, pimelic acid, glutamic acid, aspartic acid, phthalic acid, propanetricarboxylic acid, citric acid, isocitric acid, methane sulfonic acid, toluene sulfonic acid, benzene sulfonic acid, camphor sulfonic acid, embonic acid and trifluoromethane sulfonic acid.

Compounds of formulae (I) to (IV) as defined, are suitable as pharmaceutical preparations. The compounds according to the invention comprise affine or even highly affine ligands for D3 receptors.

5 The term "affine D3-ligand" covers compounds which in a radioligand experiment demonstrate bonding (see Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 756-762 and the section on "Biological Activity") to human dopamine D3-receptors with a  $K_i$ -value of not more than 500 nM. For "affine" ligands of other receptors the definition applies by analogy.

10 The term "highly affine D3-ligands" covers compounds which in a radioligand experiment demonstrate bonding (see Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 756-762 and the section on "Biological Activity") to human dopamine D3-receptors with a  $K_i$ -value of preferably not more than approximately 30 nM, particularly preferably not more than 3 nM. For "highly affine" ligands of other receptors the definition applies by analogy.

15 One aspect of the present invention concerns selective D3-ligands. The term "selective D3-ligands" covers compounds which in the radioligand experiment for the D3-receptor, as described in the following section "Biological Activity", have a  $K_i$  value which is lower by a factor of at least 10 than for at least five of the following seven receptors: dopamine  
20 receptors D1, D2long, D2short and D4.4, serotonin receptors 5-HT1A and 5-HT2 and alpha 1 adrenoceptor.

Another aspect of the invention concerns highly selective dopamine D3-ligands. The term "highly selective D3-ligands" covers compounds which in the radioligand experiment for  
25 the D3-receptor, as described in the following section "Biological Activity", have a  $K_i$ -value which is lower by a factor of at least 100 than for at least three, preferably all, of the dopamine receptors D1, D2long, D2short and D4.4.

D3-ligands can have an agonistic, antagonistic or partial agonistic effect on the D3-  
30 receptor. The corresponding intrinsic activities of the compounds according to the invention can be measured in mitogenesis assays, as described in the literature (Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4563-4569 and Löber S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12.17, 2377-2380). Depending on the pathophysiology of the underlying illness a stronger agonistic, a stronger antagonistic or a partial agonistic activity may be therapeutically  
35 desired.

Finally, some of the substances according to the invention also have significant affinity to other pharmacologically interesting receptors, such as for example the serotonin receptor, in particular the 5-HT<sub>1a</sub>-receptor, or the dopamine D<sub>2</sub>-receptor.

- 5 In place of a highly selective dopamine D<sub>3</sub>-receptor bond, depending on the type of illness to be treated, a bonding to a further receptor may also be desired.

For example, for the treatment of schizophrenia a compound may be attractive which is a highly affine D<sub>3</sub>-ligand and at the same time an affine or even highly affine 5-HT<sub>1a</sub>-  
10 receptor ligand. In another embodiment of the invention for the treatment of dyskinesias a compound may be desired which apart from D<sub>3</sub>-modulatory characteristics also has D<sub>2</sub>-agonistic,  $\alpha$ <sub>1</sub>- and/or 5-HT<sub>1a</sub>- modulatory characteristics. In other cases, e.g. in the treatment of urinary incontinence, a greater selectivity for the serotonin receptor may in fact be desirable.

15 The present invention therefore in an excellent manner allows fine tuning of the desired affinity, activity and selectivity in respect of various pharmacologically significant receptors, in particular the dopamine D<sub>3</sub>-receptors, but also for example in respect of the 5-HT<sub>1a</sub>-receptor or the D<sub>2</sub>-receptor.

20 Forming a further part of the subject-matter of the invention is therefore a pharmaceutical preparation containing one or more of the compounds of general formulae (I) to (IV), or one of the specifically listed compounds as defined above, possibly in the form of a pharmaceutically acceptable salt as well as a pharmaceutically acceptable adjuvant.

25 The invention also concerns the use of one or more of the compounds of general formulae (I) to (IV), or one of the specifically listed compounds, possibly in the form of a pharmaceutically acceptable salt, for the treatment of the indications mentioned here and the production of a pharmaceutical preparation for the indications mentioned here.

30 The term "treatment" of an illness covers in this patent application (a) therapy for a pre-existing illness and (b) prevention of an illness that has not developed yet or not yet fully developed, if there is a risk of such an illness occurring.

For the production of pharmaceutical preparations such compounds according to the invention are preferably selected which are highly affine D3-ligands. Particularly preferred is the use of selective or even highly selective D3-ligands.

- 5 In another embodiment of the invention compounds are selected which are affine or even highly affine including or in particular for the 5-HT<sub>1a</sub>-receptor.

The compounds according to the invention have potential in the treatment or prevention of a series of illnesses, which in particular accompany dopamine metabolism or  
10 dopaminergic signalling cascade, or possibly serotonergic signal transmission disorders.

Subject-matter of the invention is therefore the use of a compound according to the invention, as described in this patent application, including the claims and the examples, for the production of a pharmaceutical preparation for the treatment of illnesses which  
15 accompany dopamine metabolism and/or dopaminergic signalling cascade disorders.

The subject-matter of the invention is also the use of a compound according to the invention, as described in this patent application, including the claims and the examples, for the production of a pharmaceutical preparation for the treatment of illnesses which  
20 accompany serotonin metabolism and/or serotonergic signal transmission disorders.

Illnesses in whose pathogenesis dopaminergic and/or serotonergic processes are involved, are in particular illnesses of the central nervous system (CNS). Subject-matter of the invention is therefore the use of a compound according to the invention, as described  
25 in this patent application, including the claims and examples, for the production of a pharmaceutical preparation for the treatment of central nervous system illnesses.

The term "central nervous system illnesses" comprises in this patent application both disorders that have their origin in the central nervous system and whose symptoms are  
30 predominantly or exclusively noticed in the central nervous system, such as psychoses, depressions or cognitive disorders, and also illnesses which have their origin in the central nervous system, whose symptoms however at least in part are noticed in other target organs, such as extrapyramidal motor disturbances or hyperprolactinemia.

35 Examples of central nervous system illnesses which can be treated with the compounds according to the invention are:



- (1) psychoses and anxiety disorders, including manias, idiopathic psychoses, schizophrenia, compulsive disorders, panic attacks, phobias, eating disorders, aggressive and autoaggressive disorders, stereotypies and other personality disorders;
- (2) drug dependency, e.g. cocaine, alcohol, opiate and nicotine addiction;
- (3) emotional disorders, e.g. depressive disorders, in particular "major depression", manic-depressive disorders, organically-induced depressions, e.g. in connection with neurodegenerative illnesses such as Parkinson's or Alzheimer's disease;
- (4) motor disturbances, including tremors, rigor, dyskinesias, dystonias, such as those associated with Parkinson's disease, parkinsonian syndromes (idiopathically, e.g. in Parkinson-plus-syndrome, or medication-induced, e.g. following L-dopa or neuroleptic treatment), Segawa syndrome, Tourette's syndrome, restless leg syndrome;
- (5) sleeping disorders, including dopamine agonist triggered narcolepsy or sleeping disorders associated with Parkinson's disease ;
- (6) nausea: here dopamine antagonists can be used either alone or in combination with 5-HT<sub>3</sub> antagonists;
- (7) cognitive disorders and dementias;
- (8) hyperprolactinemia; hyperprolactinomia and medically supported ablactation following pregnancy;
- (9) glaucoma;
- (10) attention deficit hyperactive syndrome (ADHS);
- (11) autism, or disorders associated with autism, in particular in the case of compounds with strong serotonergic active components;
- (12) stroke, in particular in the case of compounds with strong serotonergic active components.

A further therapeutic application that can be mentioned is the treatment and prevention of neurodegenerative diseases, since due to their neuroprotective effect the substances can delay or stop the destruction or loss of neurones as the cause or result of a pathophysiological episode. Such illnesses are for example amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, Huntington's chorea, epilepsy, Parkinson's disease or synucleopathias, e.g. of the Parkinson-plus-syndrome type.

Apart from the treatment of illnesses which clearly occur or continue with the involvement of the central nervous system, the substances according to the invention can also be used to treat other illnesses which are not clearly or not exclusively associated with the central nervous system. Such illnesses are in particular disorders of the urinary tract, such as sexual dysfunction, in particular male erectile dysfunction and urinary incontinence. For the treatment of urinary incontinence compounds with strong serotonergic active components are particularly suitable.

Part of the subject-matter of the invention is therefore the use of a compound according to the invention for the production of a pharmaceutical preparation for the treatment of disorders of the urinary tract, in particular of male erectile dysfunction and urinary incontinence.

Illnesses for which the compounds according to the invention are particularly suitable are schizophrenia, depressive disorders, L-dopa- or neuroleptic drug-induced motor disturbances, Parkinson's disease, Segawa syndrome, restless leg syndrome, hyperprolactinemia, hyperprolactinomia, attention deficit hyperactive syndrome (ADHS) and urinary incontinence.

Motor disturbances which are particularly open to therapy with the substances according to the invention are in particular

- motor disturbances associated with Parkinson's disease, e.g. rigor, tremor, dystonia and dyskinesia,
- Segawa syndrome,
- neuroleptic drug-induced (delayed) extrapyramidal motor disturbances, in particular dyskinesia, dystonia and akathisia,
- L-dopa-induced extrapyramidal motor disturbances, in particular dyskinesias and dystonias,
- restless leg syndrome.

Finally, the pharmaceutical preparations according to the invention, depending on the illness to be treated, can be in the form of a combined preparation for simultaneous or sequential administration.

For example, a sales unit, containing an L-dopa medication for treatment of Parkinson's disease, can also comprise a pharmaceutical composition containing one or more of the compounds according to the invention with, for example, a highly selective, partial agonist dopaminergic and/or serotonergic profile of action. Here L-dopa and the compound according to the invention can be present in the same pharmaceutical formulation, e.g. a combined tablet, or also in different application units, e.g. in the form of two separate tablets. The two active substances can be administered simultaneously or separately as necessary.

In a combined preparation a sequential administration can, for example, be achieved by the form of administration, e.g. an oral tablet, having two different layers with differing release profiles for the various pharmaceutically active components. It will be clear to the person skilled in the art that in the context of the present invention various forms of administration and application administration schemes are conceivable which are all embodiments of the present invention.

One embodiment of the invention therefore concerns a pharmaceutical preparation containing L-dopa or a neuroleptic drug and a compound according to the invention for simultaneous or timed sequential administration to the patient.

In another embodiment of the invention the sales unit can be a combined preparation or contain two application units, which contain two of the compounds according to the invention with different receptor profiles, e.g. a highly affine, highly selective D3-modulator and a highly affine 5-HT<sub>1a</sub>-modulator.

Also forming the subject-matter of the invention is a method for treatment of an illness selected from among the illnesses listed in more detail above, through the administration of one or more of the compounds according to the invention, in each case either alone or in combination with other pharmaceutical preparations to a mammal, in need of such treatment, wherein the term "mammal" also and in particular includes humans.

Normally the pharmaceutical preparations according to the invention comprise a pharmaceutical composition which apart from the compounds according to the invention, as described above, contain at least one pharmaceutically acceptable carrier or adjuvant.

It will be clear to the person skilled in the art that the pharmaceutical formulation can be designed differently depending on the envisaged administration route. Thus the pharmaceutical formulation can, for example, be adapted for intravenous, intramuscular, intracutaneous, subcutaneous, oral, buccal, sublingual, nasal, transdermal, inhalative, rectal or intraperitoneal administration.

Appropriate formulations and suitable pharmaceutical carriers or adjuvants, such as fillers, disintegrants, binding agents, lubricants, stabilisers, aromatics, antioxidants, preservatives, dispersions or dissolution agents, buffers or electrolytes, will be known to the person skilled in the art in the area of pharmaceuticals and are for example described in the standard works such as Fuchs and Speiser ("Pharmazeutische Technologie" (*Pharmaceutical Engineering*), Deutscher Apotheker Verlag, 1991) and Remington ("The Science and Practice of Pharmacy", Lippincott, Williams & Wilkins, 2000).

In a preferred embodiment of the invention the pharmaceutical compositions, containing the compounds according to the invention, are administered orally and can, for example, be in the form of capsules, tablets, powders, granulates, coated pills or a liquid.

Here the formulation can be designed as a rapid release form of administration, if fast taking effect is desired. Appropriate oral formulations are, for example, described in EP 0 548 356 or EP 1 126 821.

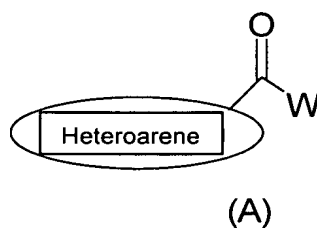
If, on the other hand, a delayed release is desired, a formulation with delayed active substance release offers itself. Appropriate oral formulations are also known from the prior art.

Alternative pharmaceutical preparations can, for example, be infusion or injection solutions, oils, suppositories, aerosols, sprays, plasters, microcapsules or microparticles.

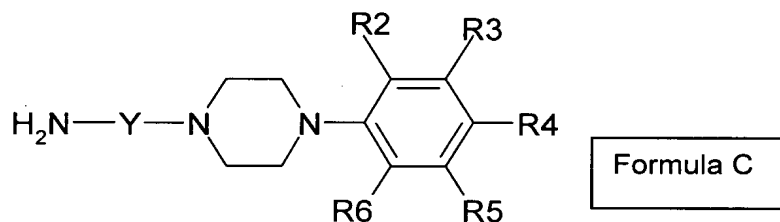
The compounds of formulae (I) to (IV) are produced using methods that are in part already described in the literature (Bettinetti, L. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4594-4597). In addition acid derivatives of type (A), which are either synthesised according to the instructions in the literature, generated from commercial preliminary stages or whose production methods are worked out in our laboratories, in the form of their carboxylic acid chlorides or alternatively through the use of special activation reagents such as hydroxybenzotriazole, hydroxyazabenzotriazole, HATU (Kienhöfer, A. *Synlett* **2001**, 1811-

1812) or TBTU (Knorr, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1927-1930) are activated and with the free base of type (C) converted to the derivatives of formulae (I) and (II):

5 Production of the compounds according to the invention takes place by conversion of an acid derivative A

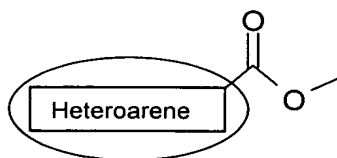


10 with a free base of general formula C

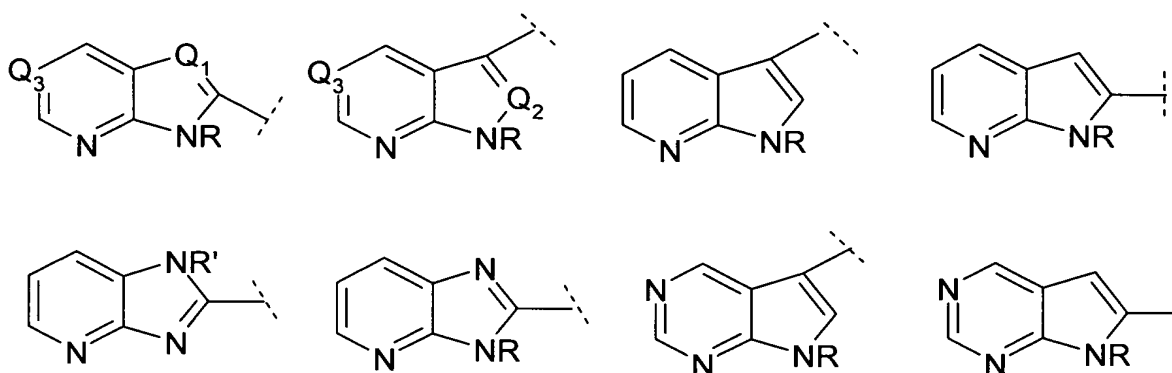


wherein:

15 W is selected from OH, Cl, Br or a group



Heteroarene in each case stands for a group which is selected from



wherein

A, B,  $Q_3$  and R in each case have the significance as defined in more detail above in the  
 5 illustration of the compounds according to the invention;

$Q_1$  and  $Q_2$  in each case have the significance as defined above, but do not represent C-X;

the crossed-through bond for the heteroarenes stands for a bond of the  $-C(O)-W$  group to  
 10 a ring-forming C-atom of the 5<sup>th</sup> ring of the heteroarene;

the heteroarene can be substituted once or a number of times with R1, as defined in more  
 detail above;

Y, R2, R3, R4, R5 and R6 in each case have the significance as defined in more detail  
 15 above,

and wherein in the event that the substituent W is a hydroxy group, the appropriate acid  
 group prior to the conversion with the free base of general formula C is activated by  
 20 addition of activation reagents such as hydroxybenzotriazole, hydroxyazabenzotriazole,  
 HATU or TBTU.

W is preferably chlorine, bromine or OH particularly preferably chlorine or OH.

## SYNTHESIS OF THE ACID COMPONENTS

**Production of pyrrolopyridine-2-carboxylic acids***1-phenylsulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarboxylic acid*

5

The production of 1-phenylsulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl carboxylic acid takes place according to the literature (Desarbre, E. *Tetrahedron* **1997**, 3637-3648) via the production of the aldehyde and subsequent oxidation with sodium chlorite.

10

For this 1.3 ml (2 mmol) 1.6 M *n*-BuLi are added dropwise to a solution of 0.28 ml (2.0 mmol) diisopropylamine in 3 ml dry THF at -78°C. Then heating is performed to -25°C, 0.258 g (1.0 mmol) 1-phenylsulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridine is added dropwise to this solution and agitation is performed for 30 minutes at -25°C. 0.3 ml (4 mmol) DMF, dissolved in 5 ml dry THF, are slowly added dropwise in and agitation is performed for 30 minutes at ambient temperature. Water is added to the reaction solution and it is then neutralised with HCl and absorbed in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Following drying with MgSO<sub>4</sub> the solvent is evaporated. Purification with flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; petroleum ether-acetic ester:8-2) produces 1-phenylsulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarbaldehyde.

15

Yield: 0.123 g (66%).

20

0.063 g (0.22 mmol) of the aldehyde are dissolved in 5 ml tert.-butylbenzol and 1.2 ml 2-methylbutane are added. A mixture of 0.2 g (0.2 mmol) NaClO<sub>2</sub> and 0.2 g (1.66 mmol) NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> is added dropwise to this solution over 10 minutes. After 3 hours the solution is evaporated, the residue is washed with hexane and absorbed in water. The aqueous phase is adjusted to pH 3 and extracted with ether. After drying with MgSO<sub>4</sub> the solvent is evaporated and purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH:9-1), which produces 1-phenylsulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-yl-carboxylic acid.

25

Yield: 89 mg (50%).

M.P.: m/z 302 (M<sup>+</sup>). IR (NaCl): 3323; 1737; 1370; 1179. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 7.17 (s, 1H, H-3); 7.31 (dd, J=7.8 Hz, J=4.9 Hz, 1H, H-5); 7.54-7.59 (m, 2H, phenylsulfonyl); 7.64-7.69 (m, 1H, phenylsulfonyl); 8.04 (dd, J= 7.8 Hz, J=1.6 Hz, 1H, H-4); 8.29-8.31 (m, 2H, phenylsulfonyl); 8.45 (dd, J=4.8 Hz, J=1.6 Hz, 1H, H-6).

30

### Access to pyrrolopyridine-3-carboxylic acids

The 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]-3-carbaldehyde (0.735 g (5 mmol)) synthesised according to the literature (Verbiscar, A.J., *J. Med Chem.* **1972**, *15*,149-152) is dissolved in 15 ml dry  
 5 DMSO. Then 2.24 g (8 mmol) iodoxybenzoic acid (IBX) are added and *N*-hydroxysuccinimide added under water bath cooling. The solution is agitated at room temperature for 16 hours and then saturated sodium chloride solution is added, the pH is adjusted with HCl to 3-4 and extraction with diethyl ether takes place. Following drying with MgSO<sub>4</sub> the solvent is evaporated.

10 Yield: 0.05 g (6%).

MS: *m/z* 163 ((*M*+*H*)<sup>+</sup>).

The production of 1-substituted pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl carboxylic acids takes place according to the instructions described in the literature (M. Kato, K. Ito, S. Nishino, H.  
 15 Yamakuni, H. Takasugi, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1351-1357; A. Mouaddib, B. Joseph, A. Hasnaoui, J.-Y. Merour *Tetrahedron* **1999**, *40*, 5853-5854).

### Access to imidazopyridine-2-carboxylic acids

20 The 3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carboxylic acid was prepared by the conversion of 2,3-diaminopyridine with glycolic acid or lactic acid and subsequent oxidation by means of potassium permanganate (L. Bukowski, M. Janowiec, Z. Zwolska-Kwiek, Z. Andrejczyk *Pharmazie*, **1999**, *54*, 651-654).

### Access to pyrrolopyrimidine-6-carboxylic acid

5-methyl-4-oxo-7-phenyl-4,7-dihydro-3*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid

5-methyl-4-oxo-7-phenyl-4,7-dihydro-3*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid ethyl ester (0.050 g, 0.16 mmol; Maybridge, Tintagel/UK, Order code :BTB 090886) are

dissolved in 5 ml ethanol. Then 2.5 ml 2*N* NaOH are added and agitation takes place for  
 30 16 hours at ambient temperature. The reaction solution is concentrated in the rotary evaporator and diluted with water, then washed with hexane, adjusted with HCl to pH 3-4 and absorbed in diethyl ether. Following drying with MgSO<sub>4</sub> the solvent is evaporated.

Yield: 0.040 g (90%).

MS: *m/z* 270 ((*M*+*H*)<sup>+</sup>).



## Access to other azaindole carboxylic acids

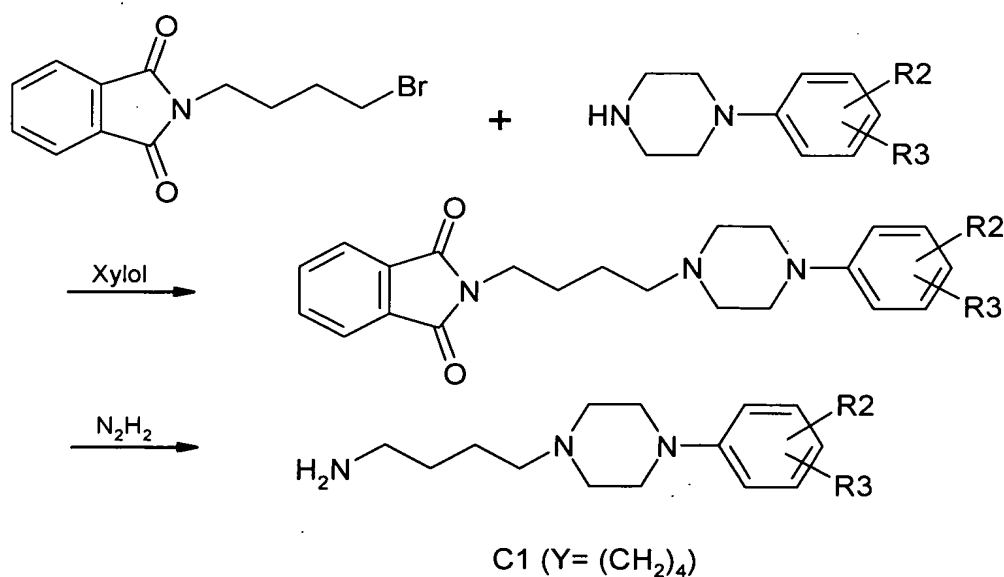
Other azaindole carboxylic acids can be prepared according to the synthesis described in the literature (J.H. Musser, T.T. Hudec, K. Bailey, *Synth. Comm.* **1984**, *14*, 947-953) of the corresponding pyridine- or pyrimidine-derivates with trialkoxyacetic acid alkyl ester and subsequent saponification. The synthesis of pyrrolopyrimidine-5-carboxylic acid can take place by saponification of the appropriate ester (B. G. Ugarkar et al., *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2883-2893).

## 10 SYNTHESIS OF THE AMINE COMPONENTS

### Production of type C1 amines

*4-phenylpiperazin-1-ylalkylamine, 4-phenylpiperazin-1-ylalkylamine substituted at the phenyl ring*

For the production of the type (C1) arylpiperazinyllamine commercially available 2-methoxy- or 2,3-dichlorophenylpiperazine, for example, can be alkylated with bromobutylphthalimide in xylol. Subsequent hydrazinolysis of the phthalimide substituted structures provides the type (C1) primary amine. This is explained by way of example in the following reaction diagram:



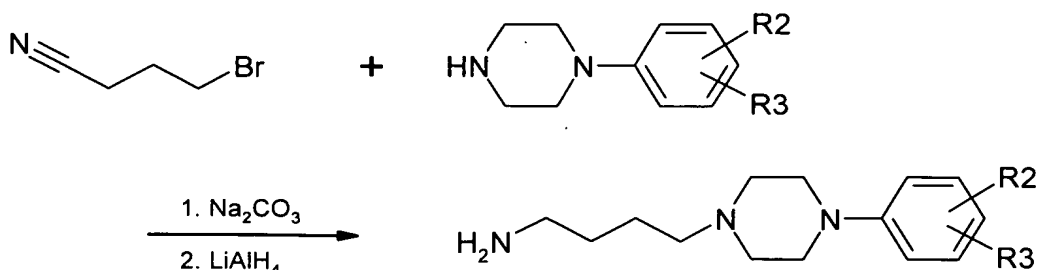
2.3 g (10 mmol) 2,3-dichlorophenylpiperazine (base) are dissolved in 10 ml xylol and heated to 70°C. Then 1.4 g (5 mmol) 4-bromobutylphthalimide (dissolved in 20 ml xylol) are added dropwise in and the reaction mixture is heated for 24 hours at 125°C. Following cooling of the mixture to 0°C filtering off is performed and the filtrate is evaporated. The resultant N-4-(4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butylphthalimide is purified by flash chromatography on SiO<sub>2</sub> with ethyl acetate. Yield: 4.0 g (92%).

A solution of 0.45 ml 80% hydrazine hydrate (2.5 eq) in 5 ml ethanol is added dropwise to a suspension of N-4-(4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butylphthalimide in 40 ml ethanol. The mixture is heated for 3 hours with recycling and then cooled to ambient temperature, the resultant solid matter is filtered off, and the ethanolic solution is evaporated in the vacuum. Purification with flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-Me<sub>2</sub>EtN:90-8-2) produces the free base 4-(4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butylamine. Yield: 0.900 g (60%).

MS: m/z 301 (M<sup>+</sup>), 303 ((M+4)<sup>+</sup>), 305 (M+4)<sup>+</sup>; IR: (NaCl): 3397, 2939, 2817, 1641, 1572, 1500, 1482, 1376, 1240, 1152, 1118, 1023, 917, 791, 749, 698, 661. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.48-1.64 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.44 (t, J=7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.64 (m, 4H, pip); 2.72-2.76 (m, 2H, H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>); 3.07 (m, 4H, pip); 6.93-6.99 (m, 1H, phenyl H-5); 7.11-7.17 (m, 2H, phenyl H-4, phenyl H-6).

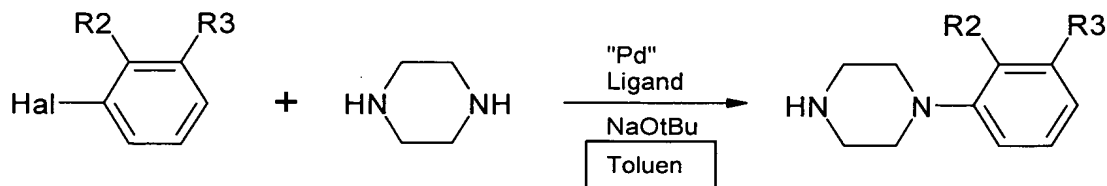
### Production of type C2 amines

An alternative method of synthesis for obtaining variously substituted type (C2) phenylpiperazinylalkylamines is the reaction of the piperazine with a cyanoalkylhalogenide of appropriate chain length, as explained by way of example in the following reaction diagram:



(e.g.: R<sub>2</sub> = 2-OMe, 2-Oet, 2-Cl, 4-F  
R<sub>2</sub> = 2-Me, R<sub>3</sub> = Me)

The corresponding 2,3-disubstituted phenylpiperazines are accessible through palladium-catalysed amination of 2,3-substituted halogen aromatic compounds with piperazine:



#### 5 4-(4-(3-chloro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylamine

Thus for the synthesis of 4-(4-(3-chloro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylamine 1.35 g NaOtBu (14 mmol), 0,024 g Pd(II)acetate (0.5 mol%) and 0.12 g P(OtBu)<sub>3</sub> (2 mol%) are added to 1.7 g (10 mmol) piperazine (base) and dissolved with 1.3 ml dichloroanisole (10 mmol) in 20 ml toluene. After 21 hours of heating to 70°C the mixture is cooled to ambient temperature, filtered and the filtrate then evaporated in order to obtain 4-(3-chloro-2-methoxyphenyl)piperazine.

Yield: 0.8 g (37%).

0.8 g (3.7 mmol) 4-(3-chloro-2-methoxyphenyl)piperazine and 0.8 g (7.5 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> are dissolved in 20 ml acetonitrile, heated for 15 hours with recycling, then cooled to ambient temperature and the solution evaporated in the vacuum. The residue is absorbed in water and the aqueous phase extracted with methylene chloride, this is dried (with MgSO<sub>4</sub>) and the solvent is evaporated. Purification with flash chromatography (CHCl<sub>3</sub>-EtOAc:1-1) produces 4-(4-(3-chloro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyronitrile.

Yield: 0.4 g (35%).

Then 0.15 g 4-(4-(3-chloro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyronitrile (0.5 mmol) are dissolved in 5 ml dry diethyl ether and cooled to 0°C. Then 1.0 ml LiAlH<sub>4</sub> solution (1 M in diethyl ether) are slowly added dropwise in and agitated for 1 hour at ambient temperature. Following cooling again to 0°C saturated NaHCO<sub>3</sub> solution is added, filtration is performed through a fritted glass filter with Celite/MgSO<sub>4</sub>/Celite and washing is performed with methylene chloride. Evaporation of the filtrate produces 4-(4-(3-chloro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylamine.

Yield: 0.143g (96%).

MS: m/z 297 (M<sup>+</sup>), 299 ((M+2)<sup>+</sup>), 301 ((M+4)<sup>+</sup>). IR: (NaCl): 3386, 2937, 2821, 1635, 1584, 1540, 1474, 1450, 1251, 1132, 1001, 964, 782, 744, 680, 668. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.60-1.67 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.41-2.45 (m, 2H, H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>); 2.61 (m, 4H, pip); 3.14

(m, 4H, pip); 3.22-3.26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 3.86 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>); 6.79-6.82 (m, 1H, phenyl); 6.95 (dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz, 1H, phenyl H-5); 7.00 (dd, J=1.8 Hz, J=8.0 Hz, 1H, phenyl).

*4-(4-(2,3-difluorophenyl)piperazin-1-yl)butylamine*

- 5 For the production of 4-(4-(2,3-difluorophenyl)piperazin-1-yl)butylamine 0.56 g (5 mmol) piperazine (base) are dissolved with 0.675 g NaOtBu (7 mmol), 0.046 g Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.5 mol%), 0.093 g BINAP (2 mol%) and 0.56 ml (5 mmol) 1-bromine-2,3-difluorobenzol in 20 ml toluene and heated for 18 hours to 115°C. Following cooling of the reaction solution to ambient temperature filtering off is performed and the filtrate is evaporated to obtain 2,3-difluorophenylpiperazine.
- 10 Yield: 0.55 g (55%).

The subsequent conversion to 4-(4-(2,3-difluorophenyl)piperazin-1-yl)butylamine takes place analogously to the synthesis described above of type (B2) amines.

Yield: 0.173 g (78% over 2 reaction steps).

- 15 MS: m/z 269 (M<sup>+</sup>). IR: (NaCl): 3355, 2939, 2823, 1621, 1585, 1504, 1478, 1269, 1247, 1143, 1007, 774, 714. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.47-1.60 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.39-2.44 (m, 2H, H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>); 2.61-2.65 (m, 4H, pip); 2.71-2.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 3.12-3.15 (m, 4H, pip); 6.67-6.71 (m, 1H, Phenyl); 6.73-6.80 (m, 1H, phenyl); 6.92-6.99 (m, 1H, phenyl).

20

**Production of type C3 amines**

*4-(4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl)butylamine, 4-(4-(chroman-8-yl)piperazin-1-yl)butylamine, 4-(4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl)butylamine*

- 25 The synthesis takes place to begin with analogously to the literature (Kerrigan, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 2219-2222) until 2,3-dihydrobenzofuran-7-ylpiperazine has been obtained with a yield of 54% over 4 reaction steps. Then the free base is alkylated analogously to the general conditions for the synthesis of type (C2) amines and the resultant nitrile is reduced to 4-(4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl)butylamine.
- 30 Yield: 0.27 g (86% over 2 reaction steps).
- MS: m/z 275 (M<sup>+</sup>). IR: (NaCl): 3359, 2939, 2820, 1609, 1487, 1456, 1254, 1190, 1132, 1012, 942, 870, 755, 661. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.43-1.63 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.34-2.40 (m, 2H, H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>); 2.62 (m, 4H, pip); 2.72-2.74 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3.15-3.21 (m, 6H, pip, CH<sub>2</sub>N); 4.56-4.61 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 6.69-6.71 (m, 1H, phenyl); 6.77-6.86
- 35 (m, 2H, phenyl).

The production of 4-(4-(chroman-8-yl)piperazin-1-yl)butylamine takes place analogously to the general conditions for synthesis of type (C3) amines.

Yield: 0.058 g (57% over 2 reaction steps).

MS: m/z 289 (M<sup>+</sup>). IR: (NaCl): 3354, 2933, 2870, 2814, 1664, 1479, 1461, 1247, 1196, 1024, 870, 737. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.46-1.59 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.96-2.03 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.39-2.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 2.65 (m, 4H, pip); 2.70-2.74 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.77-2.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 3.08 (m, 4H, pip); 4.24-4.27 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 6.71-6.79 (m, 3H, phenyl).

- 10 The production of 4-(4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl)butylamine takes place analogously to the general conditions for synthesis of type (C3) amines.

Yield: 0.52 g (86%).

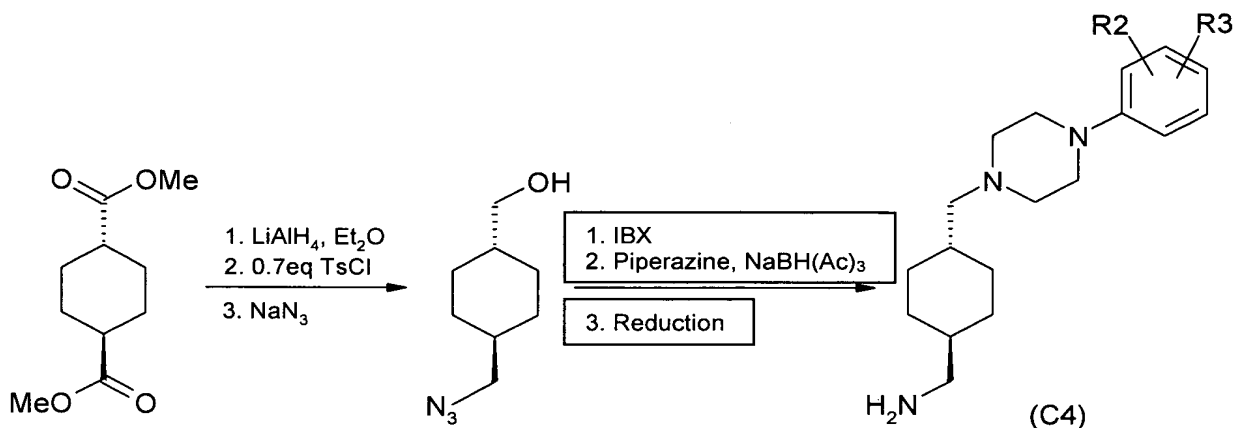
- MS: m/z 304 [M+H]<sup>+</sup>. IR: (NaCl): 2933, 2870, 2814, 1666, 1579, 1475, 1450; 1246, 1192, 1038, 785, 733. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.47-1.63 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.68-1.75 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.93-2.00 (m, 4H, H<sub>2</sub>O, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.41-2.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 2.61-2.65 (m, 4H, pip); 2.73-2.81 (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 3.10-3.12 (m, 4H, pip); 3.98-4.00 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 6.77-6.81 (m, 2H, phenyl); 6.88-6.93 (m, 1H, phenyl). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 153.5; 144.8; 136.9; 123.9; 123.4; 116.8; 73.3; 58.6; 53.7; 51.0; 42.0; 34.5; 32.5; 31.6; 26.1; 24.3.

20

#### Production of type C4 amines

*Trans-4-(4-aminomethylcyclohex-1-ylmethyl)-1-(2-methoxyphenyl)piperazine, trans-4-(4-aminomethylcyclohex-1-ylmethyl)-1-(2,3-dichlorophenyl)piperazine*

- 25 The synthesis of the amine components with methylcyclohexylmethyl-spacers between amine nitrogen and piperazine is performed as follows:



Starting with 1,4-cyclohexylidene dicarboxylic acid dimethyl ester the conversion to 4-azidomethylcyclohex-1-ylmethanol takes place in accordance with the literature (Watanabe, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 529-531). Then oxidation to the aldehyde, reductive amination with the corresponding phenylpiperazines and reduction of the azido group to the primary amine provide the type (C4) amines.

- For the synthesis of trans-4-azidomethylcyclohex-1-ylcarbaldehyde 0.10 g (0.6 mmol) trans-4-azidomethylcyclohex-1-ylmethanol are dissolved in 4 ml dry DMSO and following addition of 0.21 g (0.77 mmol) IBX (1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-one-1-oxide) agitated for 5 hours at ambient temperature. Then diethyl ether and  $\text{NaHCO}_3$  solution are added and the organic phase is separated off. This is again washed with  $\text{NaHCO}_3$  solution and water and dried over  $\text{MgSO}_4$ . The solvent is evaporated in the vacuum.

Yield: 75 mg (76%).

MS:  $m/z$  167 ( $\text{M}^+$ ); IR: (NaCl): 2927, 2856, 2097, 1723, 1452.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.01-1.12 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CHO}$ ); 1.24-1.35 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CHO}$ ); 1.49-1.60 (m, 1H, CH); 1.90-1.95 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CHO}$ ); 2.03-2.07 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CHO}$ ); 2.15-2.24 (m, 1H,  $\text{CHCHO}$ ); 3.18 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ); 9.63 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H, CHO).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm): 204.0, 57.5, 50.0, 41.0, 37.3, 29.8, 29.2, 25.3.

The synthesis of trans-4-(4-azidomethylcyclohexylmethyl)-1-(2-methoxyphenyl)piperazine begins by dissolving 0.39 g (2.3 mmol) trans-4-azidomethylcyclohex-1-ylcarbaldehyde and 0.56 g (2.9 mmol) 2-methoxyphenylpiperazine in 15 ml dichloromethane and the addition of 0.74 g (3.5 mmol) sodium triacetoxymethylborohydride. After 23 hours of reaction at ambient

temperature the mixture is washed with  $\text{NaHCO}_3$  solution, and the organic phase is concentrated and purified with flash chromatography (EtOAc benzene: 1-1).

Yield: 0.78 g (97%).

IR: (NaCl): 2919, 2851, 2812, 2095, 1500, 1450, 1240.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.87-1.05 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 1.47-1.50 (m, 2H, CH); 1.80-1.91 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 2.21 (d,  $J=7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Npip}$ ); 2.59 (m, 4H, pip); 3.08 (m, 4H, pip); 3.14 (d,  $J=6.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ); 3.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 6.84-7.01 (m, 4H, phenyl).

The synthesis of trans-4-(4-azidomethylcyclohexylmethyl)-1-(2,3-dichlorophenyl)piperazine takes place under identical conditions.

Yield: 0.80 g (85%).

IR: (NaCl): 2930, 2818, 2801, 2096, 1577, 1448.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.87-1.06 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 1.44-1.59 (m, 2H, CH); 1.81-1.90 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 2.21 (d,  $J=7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Npip}$ ); 2.57 (m, 4H, pip); 3.05 (m, 4H, pip); 3.14 (d,  $J=6.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ); 6.92-6.97 (m, 1H, phenyl); 7.10-7.16 (m, 4H, phenyl).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm): 151.4, 134.0, 127.5, 127.4, 124.4, 117.5, 65.4, 58.0, 53.8, 51.4, 38.4, 35.0, 31.1, 30.3.

The amine component trans-4-(4-aminomethylcyclohex-1-ylmethyl)-1-(2-methoxyphenyl)piperazine is produced by preparing a solution of 0.40 g (1.2 mmol) trans-4-(4-azidomethylcyclohexylmethyl)-1-(2-methoxyphenyl)piperazine in 10 ml methanol and the addition of 0.10 g Pd/C 10%. The suspension is agitated under an  $\text{H}_2$ -atmosphere for 23 hours at ambient temperature. Then the solvent is evaporated in the vacuum and purified with flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH-NEtMe}_2$ : 90-8-2).

Yield: 0.14 g (39%) (light yellow oil).

MS: 317  $m/z$  ( $\text{M}^+$ ); IR: (NaCl): 3382, 2912, 2842, 2811, 1500, 1240, 747.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.87-1.05 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 1.25-1.30 (m, 1H, CH); 1.45-1.56 (m, 1H, CH); 1.81-1.91 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 2.21 (d,  $J=7.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_2\text{N-CH}_2$ ); 2.55 (d,  $J=6.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Npip}$ ); 2.59 (m, 4H, pip); 3.08 (m, 4H, pip); 3.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 6.84-7.01 (m, 4H, Phenyl).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm): 152.3, 141.5, 122.7, 120.9, 118.1, 111.1, 65.7, 55.3, 53.9, 50.7, 48.7, 35.3, 31.4, 30.9, 30.4.

For the production of trans-4-(4-aminomethylcyclohex-1-ylmethyl)-1-(2,3-dichlorophenyl)piperazine 25 ml dry THF 1.05 ml  $\text{LiAlH}_4$  solution (1 M in THF) is added to a solution of 0.20 g (0.52 mmol) trans-4-(4-azidomethylcyclohexylmethyl)-1-(2,3-dichlorophenyl)piperazine and heated for 8 hours with recycling. The solution is

evaporated in the vacuum and purified by flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH-NEtMe<sub>2</sub>: 90-8-2).

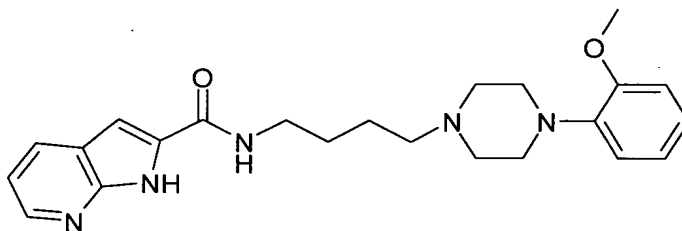
Yield: 0.13 g (36%) (light yellow oil).

MS: 355 m/z (M<sup>+</sup>), 357 ((M+2)<sup>+</sup>), 359 ((M+4)<sup>+</sup>); IR: (NaCl): 3375, 2913, 2843, 2817, 1577, 1448, 778. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 0.85-0.98 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 1.19-1.31 (m, 1H, CH); 1.43-1.52 (m, 1H, CH); 1.80-1.88 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.19 (d, J=7.1 Hz, 2H, H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>); 2.53-2.56 (m, 6H, pip, CH<sub>2</sub>Npip); 3.06-3.08 (m, 3H, pip); 3.17-3.20 (m, 1H, pip); 6.94-6.96 (m, 1H, Phenyl), 7.10-7.15 (m, 2H, Phenyl).

## SYNTHESIS OF THE EXAMPLE COMPOUNDS

### Example 1

*N*-4-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carbamide



Synthesis analogous to example 2. To obtain the target compound with hydrogen substituted in position 1, starting with the compound in example 2 the phenyl sulfonyl group is separated with KOH in ethanol. For this 2.5 ml 4% KOH and 2.5 ml ethanol are added to 0.04 g (0.07 mmol) N2-[4-{4-(2-methoxyphenyl)piperazine}butyl]-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide and heated for one hour with recycling. Following cooling of the solution to ambient temperature this is adjusted to pH 9-10 and extracted with methylene chloride, washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution and saturated NaCl solution and following drying evaporated with MgSO<sub>4</sub>. Purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; petroleum ether-acetic acid 8-2) results in the end product.

Yield: 6 mg (20%)

M.P.: 117°C. HPLC/MS m/z 408 (M<sup>+</sup>). IR (NaCl): 3302; 2928; 2813; 1636; 1595; 1498; 1239; 1115; 746. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.64-1.76 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.48 (t, J=7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Npip); 2.67 (m, 4H, pip); 3.10 (m, 4H, pip); 3.52-3.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NHCO); 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.68 (br t, J=5.1 Hz, 1H, NHCO); 6.80 (s, 1H, H-3); 6.85 (d, J= 7.5 Hz, 1H, Phenyl); 6.90-6.92 (m, 2H, Phenyl); 6.97-7.02 (m, 1H, Phenyl); 7.15 (d,

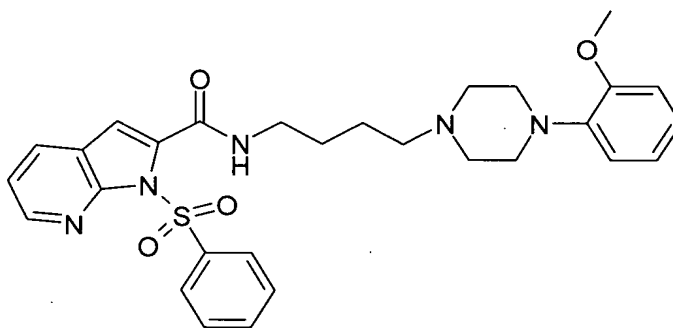


J=4.8 Hz, 1H, H-5); 7.97 (dd, J=8.0 Hz, J=1.6 Hz, 1H, H-4); 8.56 (dd, J=4.6 Hz, J=1.6 Hz, 1H, H-6); 10.99 (s, 1H, H-1). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 161.2; 152.3; 148.2; 146.1; 141.2; 131.6; 122.9; 120.9; 118.2; 116.9; 111.2; 118.2; 116.9; 111.2; 100.2; 57.9; 55.3; 53.5; 50.5; 39.6; 27.5, 24.3.

5

### Example 2

*N*-4-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carbamide



10

0.036 g (0.12 mmol) of the pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarboxylic acid are dissolved in 4 ml dry methylene chloride and 0.06 ml (0.13 mmol) DIPEA added. In addition at 0°C 0.065 g (0.13 mmol) of the HATU dissolved in 1 ml DMF are slowly added dropwise in. Then 0.036 g (0.13 mmol) 4-(4-aminobutyl)-1-(2-methoxyphenyl)piperazine are dissolved in methylene chloride and added dropwise in at 0° C to the reaction solution. After 2 hours the deposit is absorbed in methylene chloride and washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution and water. After drying with MgSO<sub>4</sub> the solvent is evaporated and purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>OH: 95-5).

15

Yield: 63 mg (96%).

20

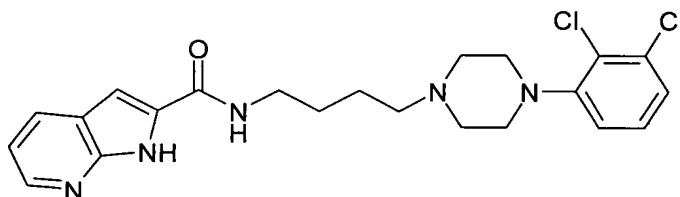
M.P.: 166°C. MS m/z 548 (M<sup>+</sup>). IR (NaCl): 3398; 2942; 2825; 1655; 1559; 1500; 1375, 1241; 1176; 1027; 752. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 Mhz) δ (ppm): 1.70-1.84 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.54 (t, J=6,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Npip); 2.68 (m, 4H, pip); 2.88 (m, 4H, pip); 3.49-3.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NHCO), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.59-6.62 (m, 1H, phenyl); 6.81-6.85 (m, 2H, H-3, phenyl); 6.98-7.02 (m, 1H, Phenyl); 7.19 (dd, J=4.8 Hz, J=8.0 Hz, 1H, H-5); 7.48-7.60 (m, 4H, phenylsulfonyl, phenyl); 7.82 (dd, J=1.6 Hz, J=7.8 Hz, 1H, phenylsulfonyl); 7.93-7.96 (br.t., J= 4.3 Hz, 1H, NHCO); 8.33-8.35 (m, 2H, phenylsulfonyl, H-4); 8.48 (dd, , J=1.6 Hz, J= 4.8 Hz, 1H, H-6). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 162.1; 161.8; 152.1; 148.6; 146.2; 140.9;

25

138.2; 136.1; 134.0; 130.1; 128.9; 128.7; 122.8; 120.9; 120.8; 119.4; 117.9; 111.0; 107.4; 89.3; 57.9; 55.3; 53.2; 50.2; 40.2; 27.2; 24.5.

### 5 Example 3

*N*-4-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyl-2-carbamide



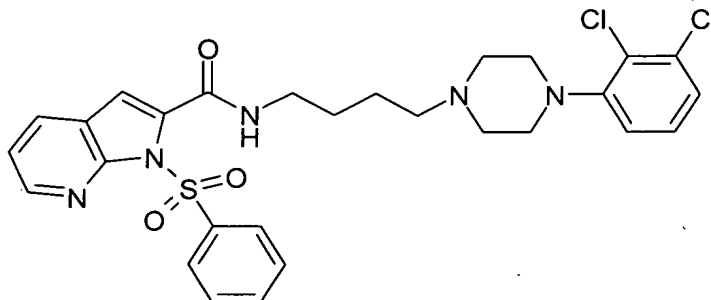
Synthesis starting with the compound of example 4 and under analogous conditions as for example 2. Then separation of the phenylsulfonyl group as described for example 1 produces the compound of example 3.

Yield: 12 mg (68% yield).

M.P.: 232°C. MS *m/z* 445 (*M*<sup>+</sup>), 447 ((*M*+2)<sup>+</sup>), 449 ((*M*+4)<sup>+</sup>). IR (NaCl): 3379; 2924; 2851; 1631; 1557; 1496; 1259; 1028; 758. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.66-1.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.49 (t, *J*=6,7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Npip); 2.66 (m, 4H, pip); 3.07 (m, 4H, pip); 3.52-3.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NHCO); 6.57 (br t, *J*=4.8 Hz, 1H, NHCO); 6.78 (s, 1H, H-3); 6.91 (dd, *J*=7.5 Hz, *J*=2.1 Hz, 1H, phenyl); 7.09-7.17 (m, 3H, phenyl, H-5); 7.97 (dd, *J*=8.0 Hz, *J*=1.6 Hz, 1H, H-4); 8.49 (dd, *J*=4.6 Hz, *J*=1.4 Hz, 1H, H-6); 10.17 (s, 1H, H-1). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 161.1; 151.1; 147.9; 146.2; 134.0; 131.3; 130.4; 127.5; 127.4; 124.6; 120.0; 118.9; 117.0; 100.2; 57.9; 53.3; 51.2; 39.7; 27.5, 24.3.

### Example 4

*N*-4-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carbamide



Synthesis analogous to example 2.

Yield: 48 mg (68%).

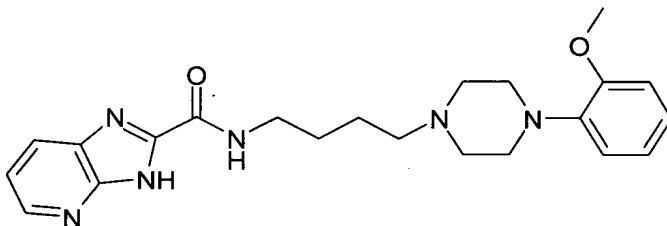
M.P.: 82°C. MS  $m/z$  586 ( $M^+$ ), 588 ( $(M+2)^+$ ), 590 ( $(M+4)^+$ ). IR (NaCl): 3281; 2937; 2824;

5 1658; 1578; 1449; 1376; 1239; 1176, 1044; 756.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.65-1.73 (m, 4H,  $CH_2-CH_2$ ); 2.57 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H,  $CH_2N_{pip}$ ); 2.70 (m, 4H, pip); 2.88 (m, 4H, pip); 3.49-3.55 (m, 2H,  $CH_2NHCO$ ), 6.55 (dd,  $J=7.8$  Hz,  $J=1.4$  Hz, 1H, Phenyl); 6.74 (s, 1H, H-3); 6.99-7.04 (m, 1H, phenyl); 7.09-7.12 (m, 1H, Phenyl); 7.17 (dd,  $J=8.0$  Hz,  $J=4.8$  Hz, 1H, phenylsulfonyl); 7.48-7.60 (m, 3H, phenylsulfonyl); 7.80 (dd,  $J=7.8$  Hz,  $J=1.6$  Hz, 1H, H-4); 8.01 (br t,  $J=4.8$  Hz, 1H,  $NHCO$ ); 8.38-8.41 (m, 2H, phenylsulfonyl, H-5); 8.48 (dd,  $J=4.8$  Hz,  $J=1.8$  Hz, 1H, H-6).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm): 161.9; 150.7; 148.7; 146.3; 138.1; 136.7; 134.2; 133.9; 130.2, 128.9; 128.6; 127.4, 124.7; 120.9; 119.6; 118.9; 118.5; 107.9; 95.4; 89.4; 58.0; 53.2; 50.7; 40.0; 27.2; 24.1.

15

### Example 5

*N*-4-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carbamide



20 Diisopropylethylamine (220  $\mu$ L, 1.26 mmol) are added to a solution of the 3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carboxylic acid (68 mg, 0.42 mmol) in dry DMF (15 mL). TBTU (159 mg, 0.42 mmol; dissolved in 2 mL DMF) are added at 0°C. The ice bath is removed and after 5 minutes of agitation 4-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butylamine (110 mg, 0.42 mmol) dissolved in dichloromethane (2 mL) is added dropwise in. The mixture is agitated for 1

25 hour at ambient temperature. Then saturated  $NaHCO_3$  solution and dichloromethane are added, the phases are separated and the aqueous phase is extracted with dichloromethane (2x). The combined organic phases are washed with saturated NaCl solution, dried over sodium sulphate and concentrated. Following flash chromatography ( $SiO_2$ , dichloromethane / methanol 9:1) the product is obtained (62 mg, 36%) as colourless

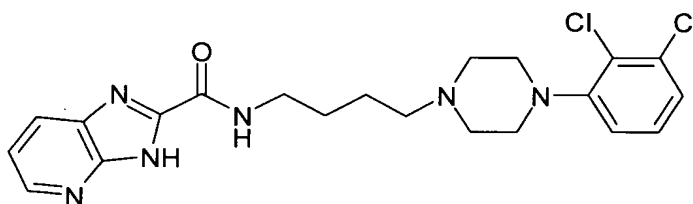
30 solid matter.

MS (APCI)  $m/z$  409  $[(M+H)^+]$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.64-1.66 (m, 4H), 2.45-2.48 (m, 2H), 2.67-2.71 (m, 4H), 3.03-3.09 (m, 4H), 3.42-3.45 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.77-6.95 (m, 4H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.94-7.99 (m, 1H), 8.43-8.46 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 23.4, 27.1, 39.2, 49.9, 53.0, 55.2, 57.9, 111.1, 118.2, 119.4, 120.9, 123.2, 140.5, 145.8, 146.6, 152.1, 158.7.

### Example 6

*N*-4-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carbamide



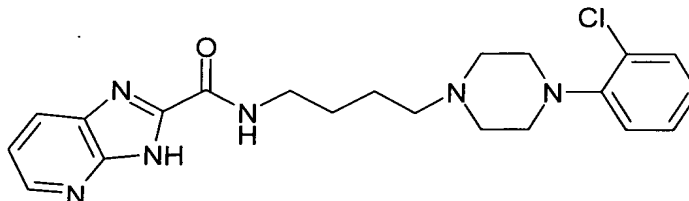
Synthesis analogous to example 5.

Yield: 29 mg (21%)

MS (APCI)  $m/z$  447  $[(M+H)^+]$ , 328 (100%);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.69-1.71 (m, 4H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.70-2.76 (m, 4H), 3.05-3.10 (m, 4H), 3.45-3.55 (m, 2H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.24-7.36 (m, 1H), 8.00-8.05 (m, 1H), 8.45-8.48 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 23.1, 26.8, 39.0, 49.5, 50.2, 52.7, 57.6, 118.1, 118.4, 119.4, 120.9, 124.5, 127.0, 127.2, 133.6, 142.9, 143.7, 145.4, 146.5, 147.4, 150.4, 150.7, 158.6.

### Example 7

*N*-4-[4-(2-chlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carbamide



Instructions analogous to example 5.

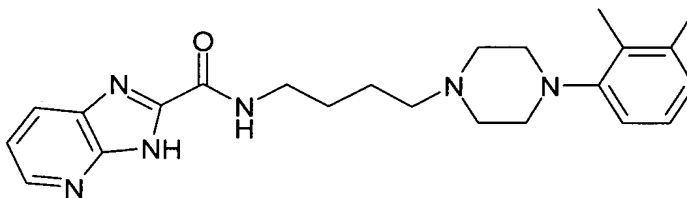
Yield: 73 mg (35%)

MS (APCI)  $m/z$  413  $[(M+H)^+]$ , 294;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.65-1.72 (m, 4H), 2.46-2.53 (m, 2H), 2.67-2.78 (m, 4H), 3.08-3.12 (m, 4H), 3.53-3.59 (m, 2H), 6.89-6.99 (m, 2H), 7.02-7.37 (m, 3H), 7.95 (wide s, 1H), 8.07-8.11 (m, 2H), 8.74-8.76 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$

(CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 24.1, 27.3, 39.5, 40.9, 53.3, 57.8, 113.2, 119.2, 120.3, 123.6, 127.5, 128.7, 130.5, 145.9, 146.8, 149.1, 158.8.

## 5 Example 8

*N*-4-[4-(2,3-dimethylphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-carbamide



Instructions analogous to example 5.

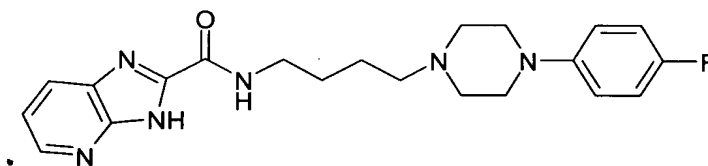
Yield: 30 mg (21%)

10 MS (APCI):  $m/z$  407 [(M+H)<sup>+</sup>], 288; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.62-1.64 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.46-2.50 (m, 2H), 2.63-2.80 (m, 4H), 2.83-2.88 (m, 4H), 3.40-3.44 (m, 2H), 6.78-6.83 (m, 2H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 8.40-8.44 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 13.8, 20.5, 23.6, 27.2, 39.4, 51.5, 53.6, 58.1, 116.6, 119.6, 125.2, 125.9, 131.2, 138.0, 145.9, 146.7, 151.1, 158.9.

15

## Example 9

*N*-4-[4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-carbamide



20

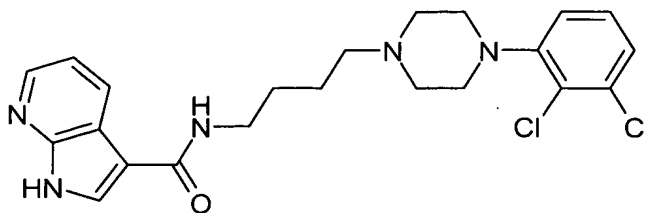
Instructions analogous to example 5.

Yield: 42 mg (34%)

25 MS (APCI)  $m/z$  397 [(M+H)<sup>+</sup>], 278; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.65-1.75 (m, 4H), 2.45-2.49 (m, 2H), 2.61-2.77 (m, 4H), 3.12-3.28 (m, 4H), 3.55-3.58 (m, 2H), 6.79-6.95 (m, 4H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.95-8.08 (m, 2H), 8.71-8.75 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 24.1, 27.3, 39.5, 49.9, 53.1, 57.8, 115.4 (J = 22 Hz), 117.7 (J = 8 Hz), 119.2, 145.9, 146.8, 147.8, 147.9, 157.1 (J = 239 Hz), 158.8.

**Example 10**

*N*-4-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide



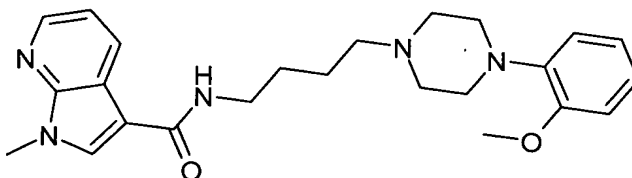
Instructions analogous to example 5.

5 Yield: 25 mg (23%).

MS:  $m/z$  447 ( $M^+$ );  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.68-1.74 (m, 4H,  $CH_2-CH_2$ ); 2.53 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H,  $CH_2N$ ); 2.66-2.71 (m, 4H, pip); 3.04-3.08 (m, 4H, pip); 3.51-3.56 (m, 2H,  $CH_2NHCO$ ); 6.36 (br t,  $J=5.4$  Hz, 1H,  $NHCO$ ); 6.89 (dd,  $J=1.8$  Hz,  $J=7.7$  Hz, 1H, H-arom); 7.08-7.16 (m, 2H, H-arom); 7.21 (dd,  $J=4.8$  Hz,  $J=7.9$  Hz, 1H, H-4); 7.88 (s, 1H, H-2); 8.35 (dd,  $J=1.6$  Hz,  $J=4.8$  Hz, 1H, H-6); 8.43 (dd,  $J=1.5$  Hz,  $J=8.1$  Hz, 1H, H-5); 11.07 (br s, 1H, H-1).

**Example 11**

15 *N*-4-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide



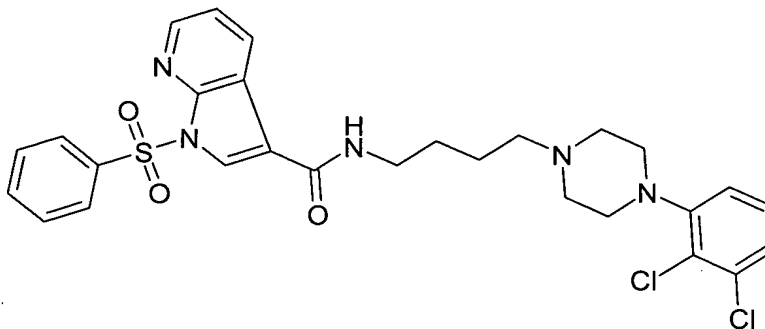
Instructions analogous to example 5.

Yield: 24 mg (26%).

20 MS (APCI)  $m/z$  422 [ $(M+H)^+$ ];  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.65-1.77 (m, 4H), 2.58-2.66 (m, 2H), 2.81-2.83 (m, 4H), 3.10-3.14 (m, 4H), 3.47-3.53 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.62 (wide s, 1H), 6.80-6.99 (m, 4H), 7.11-7.18 (m, 1H), 7.81 (1, 1H), 8.32-8.40 (m, 2H);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 23.1, 27.2, 31.6, 38.7, 49.5, 52.9, 55.3, 57.5, 109.2, 111.1, 112.7, 117.2, 118.2, 118.5, 121.0, 123.4, 124.8, 129.3, 131.1, 140.4, 143.7, 147.8, 152.1, 164.7, 176.3.

**Example 12**

*N*-4-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide



5 Instructions analogous to example 5.

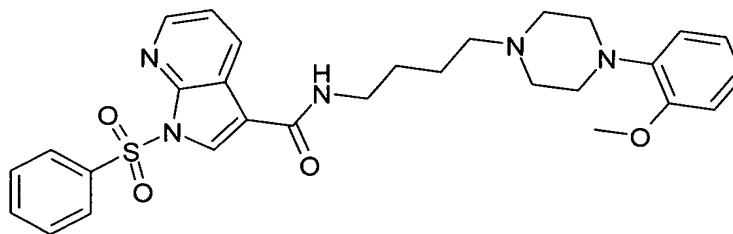
Yield: 25 mg (23%).

MS (APCI)  $m/z$  586 [(M+H)<sup>+</sup>]; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 25.1, 28.1, 40.2, 51.9, 54.0, 59.1, 119.3, 120.6, 125.4, 126.8, 128.2, 129.0, 129.9, 131.7, 135.3, 146.6.

10

**Example 13**

*N*-4-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide



15 Instructions analogous to example 5.

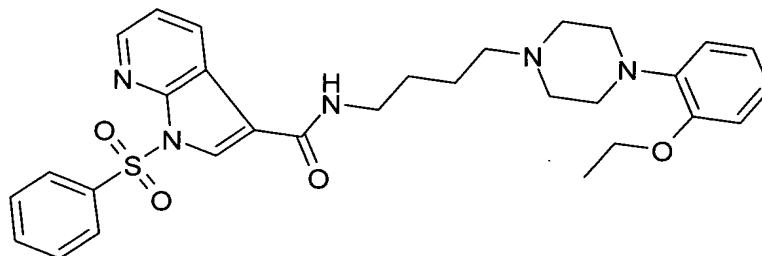
Yield: 32 mg (27%)

MS (APCI)  $m/z$  548 [(M+H)<sup>+</sup>]; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.66-1.70 (m, 4H), 2.46-2.49 (m, 2H), 2.67-2.71 (m, 4H), 3.06-3.10 (m, 4H), 3.45-3.48 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.81-7.02 (m, 5H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.40-7.60 (m, 3H), 8.15-8.21 (m, 3H), 8.40-8.44 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 24.3, 27.5, 39.4, 50.4, 53.4, 55.4, 58.0, 11.1, 114.8, 118.3, 119.9, 121.1, 123.1, 126.4, 128.3, 129.2, 131.0, 134.5, 137.7, 141.0, 145.9, 147.0, 152.2, 162.6, 163.1.

20

**Example 14**

*N*-4-[4-(2-ethoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide



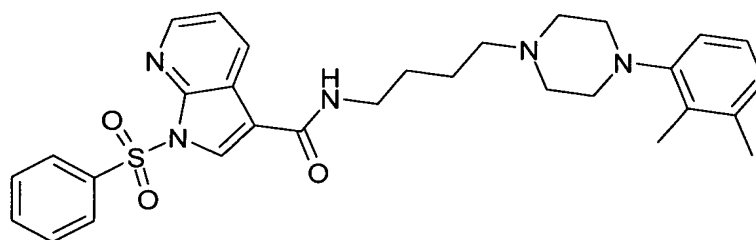
5 Instructions analogous to example 5.

Yield: 24 mg (23%).

MS (APCI):  $m/z$  562  $[(M+H)^+]$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.41 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.65-1.69 (m, 4H), 2.46-2.49 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 4H), 3.05-3.15 (m, 4H), 3.43-3.46 (m, 2H), 4.02 (q,  $J$  = 7.0 Hz), 6.78-6.95 (m, 4H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.39-7.55 (m, 3H), 8.14-8.18 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.38-8.46 (m, 2H);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 14.8, 23.9, 27.2, 39.1, 50.0, 53.3, 57.8, 63.5, 112.3, 114.6, 116.1, 119.8, 120.9, 121.1, 122.9, 126.6, 128.1, 129.1, 131.0, 134.4, 137.6, 140.8, 145.6, 146.9, 151.4, 163.2.

15 **Example 15**

*N*-4-[4-(2,3-dimethylphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide



20 Synthesis analogous to example 5.

Yield: 20 mg (25%).

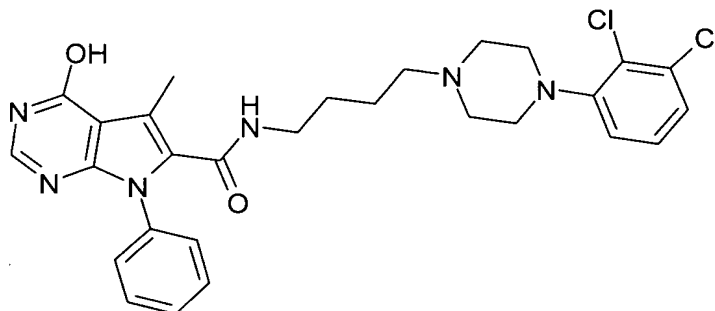
MS (APCI):  $m/z$  546  $[(M+H)^+]$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.63-1.75 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.47-2.73 (m, 6H), 2.86-2.92 (m, 4H), 3.42-3.53 (m, 2H), 6.83-6.92 (m, 2H), 7.01-7.09 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.41-7.61 (m, 4H), 8.15-8.22 (m, 3H), 8.39-8.45 (m, 2H).

25



**Example 16**

*N*-4-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carbamide or oxo-tautomer



5

Synthesis analogous to example 5.

Yield: 10 mg (45%).

MS:  $m/z$  554 ( $[M+H]^+$ );  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.43-1.53 (m, 4H,  $CH_2-CH_2$ ); 2.44 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H,  $CH_2N$ ); 2.62-2.72 (m, 4H, pip); 2.68 (s, 3H,  $CH_3$ ); 2.98-3.07 (m, 4H, pip); 3.28-3.32 (m, 2H,  $CH_2NHCO$ ); 6.31 (br t,  $J=5.4$  Hz, 1H,  $NHCO$ ); 6.86 (dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=7.2$  Hz, 1H, H-arom); 7.10-7.17 (m, 2H, H-arom); 7.39-7.54 (m, 5H, Phenyl); 7.86 (s, 1H, H-2); 11.21 (br s, 1H, H-3).

## SYNTHESIS OF OTHER POSSIBLE EXAMPLE COMPOUNDS

**Example 17**

*N*-4-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carbamide



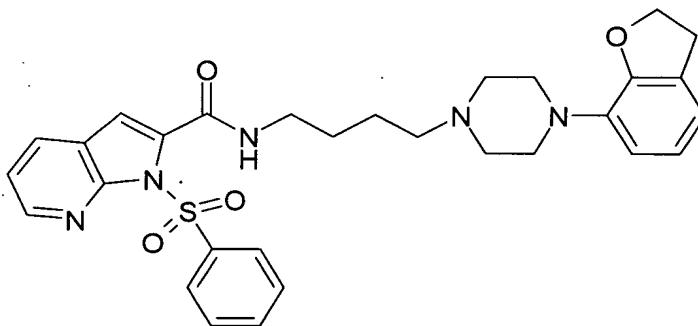
5

The coupling of the acid component and the amine component can take place analogously to example 2, wherein the acid component and the amine component C3 are produced as described in more detail above.

10

**Example 18**

*N*-4-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carbamide

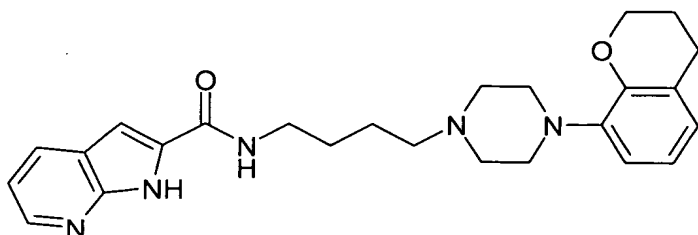


15

The synthesis can take place analogously to the production of example 17.

**Example 19**

*N*-4-[4-(chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carbamide

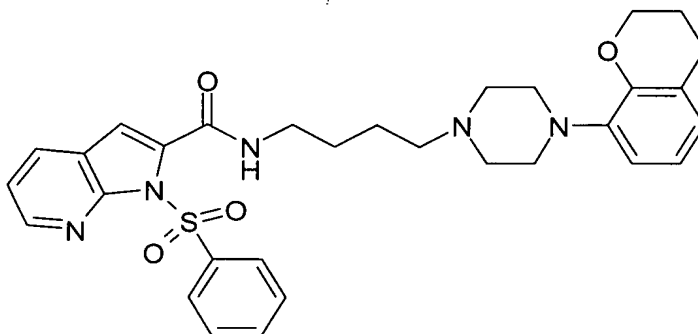


20

The synthesis can take place analogously to the production of example 17.

### Example 20

- 5 *N*-4-[4-(chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carbamide

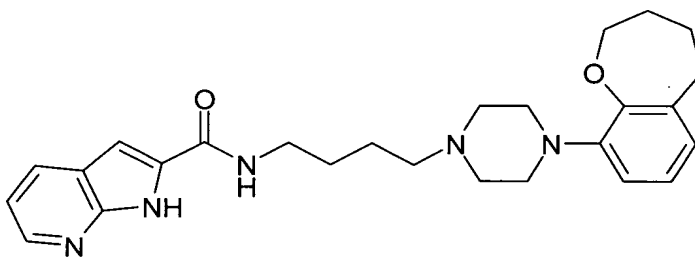


The synthesis can take place analogously to the production of example 17.

10

### Example 21

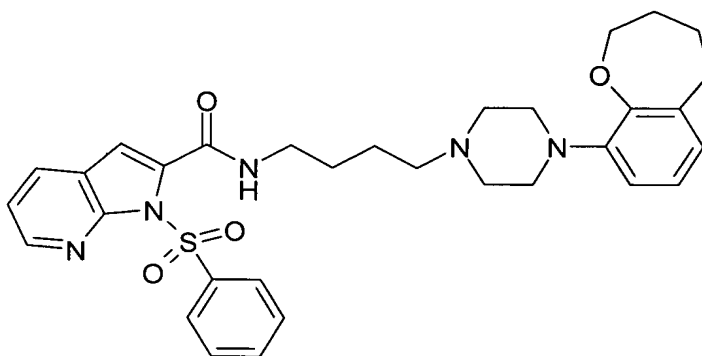
- N*-4-[4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carbamide



- 15 The synthesis can take place analogously to the production of example 17.

### Example 22

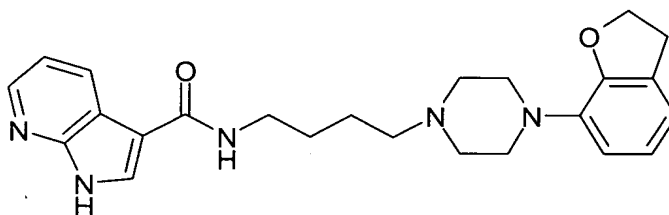
- 20 *N*-4-[4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carbamide



The synthesis can take place analogously to the production of example 17.

### 5 Example 23

*N-4-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbamide*

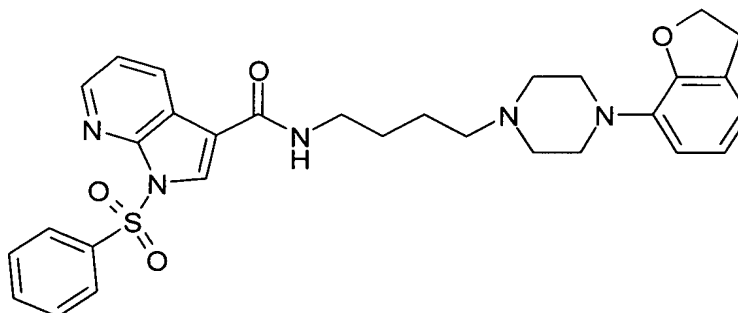


The synthesis can take place analogously to the production of example 17.

10

### Example 24

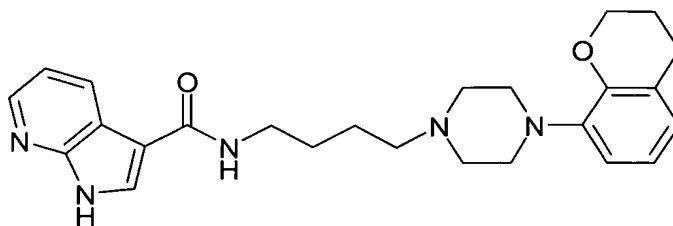
*N-4-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbamide*



15 The synthesis can take place analogously to the production of example 17.

**Example 25**

*N*-4-[4-(chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide

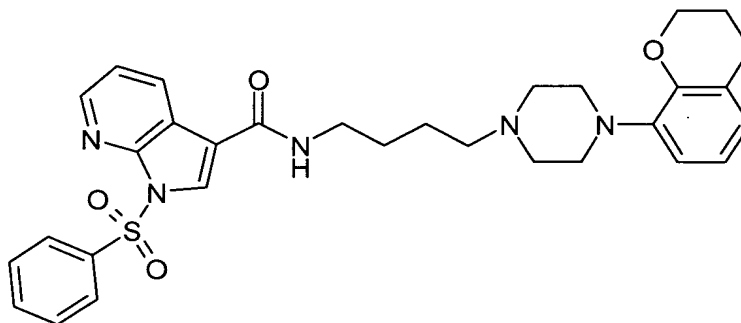


The synthesis can take place analogously to the production of example 17.

5

**Example 26**

*N*-4-[4-(chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide

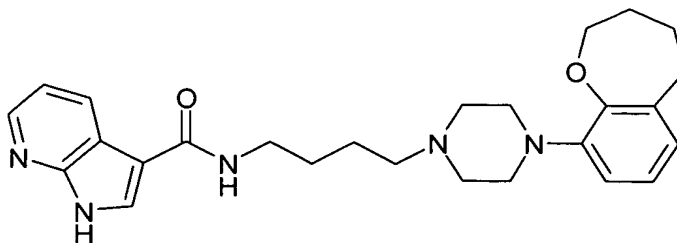


10

The synthesis can take place analogously to the production of example 17.

**Example 27**

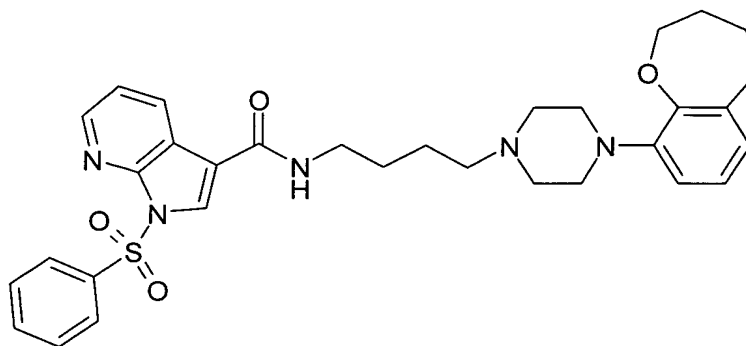
15 *N*-4-[4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide



The synthesis can take place analogously to the production of example 17.

**Example 28**

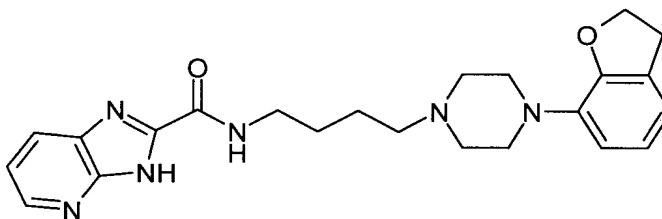
*N*-4-[4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide



5 The synthesis can take place analogously to the production of example 17.

**Example 29**

*N*-4-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carbamide



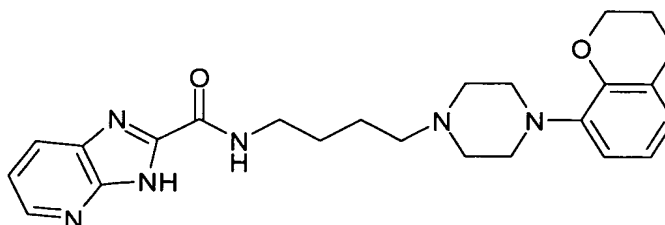
10

The coupling of the acid component and the amine component can take place analogously to example 5, wherein the acid component and the amine component C3 are produced as described in more detail above.

15

**Example 30**

*N*-4-[4-(chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carbamide

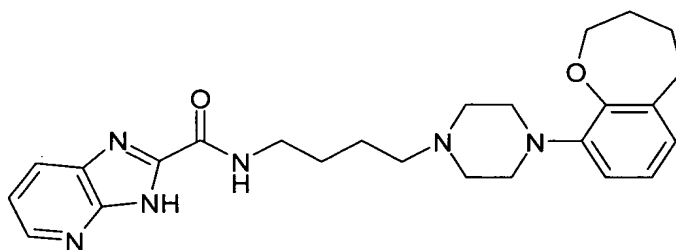


The synthesis can take place analogously to the production of example 29.

20

**Example 31**

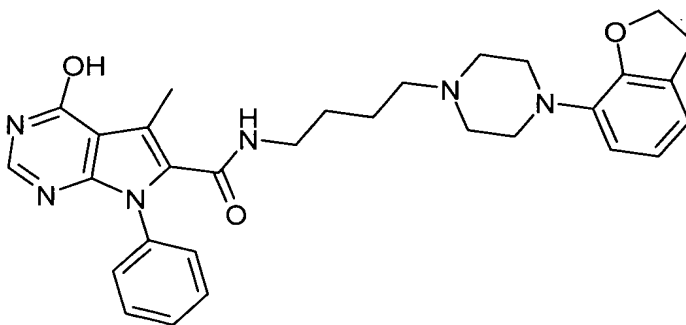
*N*-4-[4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carbamide



5 The synthesis can take place analogously to the production of example 29.

**Example 32**

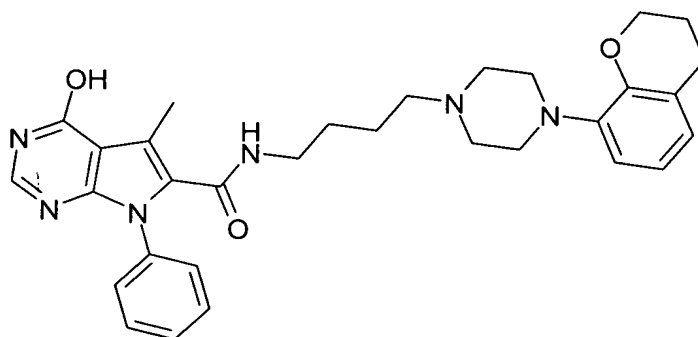
*N*-4-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carbamide or oxo-tautomer



The synthesis can take place analogously to the production of example 29.

**Example 33**

*N*-4-[4-(chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carbamide or oxo-tautomer

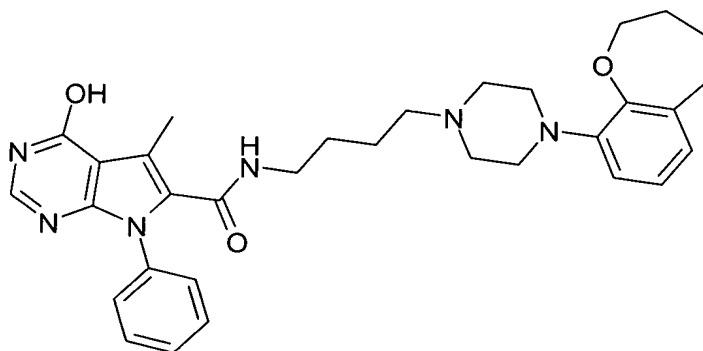


The synthesis can take place analogously to the production of example 29.

5

#### Example 34

*N*-4-[4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carbamide or oxo-tautomer.



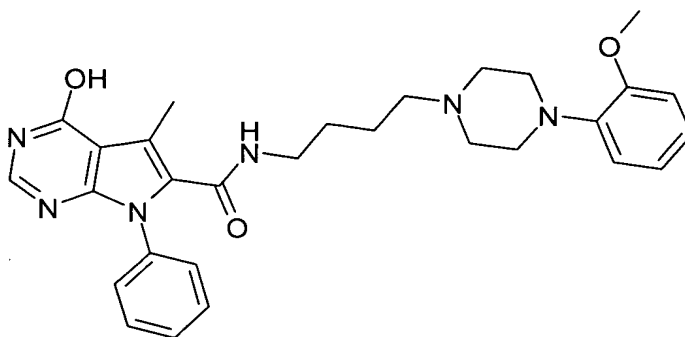
10

The synthesis can take place analogously to the production of example 29.

#### Example 35

15 *N*-4-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carbamide or oxo-tautomer





The synthesis can take place analogously to the production of example 5.

5

## BIOLOGICAL ACTIVITY

The biological activities of the compounds according to the invention were determined in radioligand bonding investigations. All radioligand experiments were performed according to methods described by us (Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 756-762). For the measurement of the affinities to the receptors of the D2-family membrane homogenates of Chinese hamster ovary cells (CHO cells) were used, which stably express the human D2long-, the human D2short- (Hayes, G. et al. *Mol. Endocrinol.* **1992**, 6, 920-926), the human D3- (Sokoloff, P. et al. *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, 225, 331-337) or the human D4.4-receptor sub-type, (Asghari, V. *J. Neurochem.* **1995**, 65, 1157-1165) respectively. Basically the binding assays took place by incubation of the receptor homogenates with the radioligand [<sup>3</sup>H]spiperone and the compounds under investigation in various concentrations. Determination of the affinities to the D1-receptor took place with native membrane homogenates, obtained from porcine striatum, and the D1-selective radioligands [<sup>3</sup>H]SCH 23390.

Measurement of the bonding strengths of the compounds to the serotonin-receptor subtypes 5-HT1A and 5-HT2 was carried out according to methods described by us (Heindl, C. et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3141-3152). For this we incubated porcine cortex-membrane preparations with the radioligands [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT (for 5-HT1A) or [<sup>3</sup>H]ketanserin (5-HT2) and the compounds in various concentrations. In the same way the affinity of the test compounds to the porcine  $\alpha$ 1-receptor was investigated, wherein porcine cortex-membrane preparations and the  $\alpha$ 1-selective radioligand [<sup>3</sup>H]prazosin were used.

All compounds investigated in the dopamine receptor-binding assay demonstrated good to very good affinities to the dopamine receptors with a clear binding preference to D2 and D3 subtypes. Pyrrolopyridines exhibit a particularly high D3 affinity if they carry a distance of 4-5 carbon atoms between the amide nitrogen and the nitrogen of the piperazine component. There is always a clear selectivity to the D3 receptor here, which for all the compounds tested was bonded with Ki-values of between 0.1 and approximately 10 nM. (Table 1)

**Table 1:** Bonding data and selectivity specimens of the compounds of formula I and II for the dopamine-receptors porcineD1, humanD2long, humanD2short, humanD3 and humanD4.4<sup>a</sup>

Compound	Ki-value in [nM] <sup>b</sup>					D3-selectivity		
						D2long/	D2short/	D4.4 /
	D1	D2long	D2short	D3	D4.4	D3	D3	D3
<b>Example 1</b>	1500	58	42	0.82	32	71	51	39
<b>Example 2</b>	1300	180	110	9.3	130	19	12	14
<b>Example 3</b>	440	19	6.5	0.13	42	150	34	320
<b>Example 4</b>	680	68	39	0.80	110	85	49	140

<sup>a</sup> determined for D2long, D2short, D3 and D4.4 with the radioligand [<sup>3</sup>H]spiperon and for D1 with [<sup>3</sup>H]SCH 23390; <sup>b</sup> Average values from 2-6 individual experiments in each case performed in triplicate

Investigations to determine the intrinsic activity of the example compounds were carried out in a mitogenesis assay in accordance with the literature (Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4563-4569; Bettinetti, L. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4594-4597). Here various concentrations of the compound under investigation were incubated with D3 receptor-expressing cells and then the receptor-mediated stimulation of the mitogenesis rate was measured by incorporation of the radioactive marker [<sup>3</sup>H]thymidine. Agonistic, partial agonistic or antagonistic effects were determined in comparison with the effect of the full agonist quinpirol. (Table 2)

**Table 2:** Results of the mitogenesis experiments with the embodiment examples at the dopamine-D3-receptor for determination of the intrinsic activity<sup>a</sup>

Compounds	Number of individual measurements	EC <sub>50</sub> value [nM] <sup>b</sup>	agonistic activity [%] <sup>c</sup>
<b>Example 1</b>	12	0.96	14
<b>Example 2</b>	6	7.9	12
<b>Example 3</b>	12	1.3	41
<b>Example 4</b>	6	2.1	16
<b>Quinpirol</b>	5	3.2	100

<sup>a</sup> dose-dependent incorporation of the radiomarker [<sup>3</sup>H]thymidine as a measure of the stimulation of the mitogenesis rate measured at seven different concentrations in quadruplicate.

<sup>b</sup> EC<sub>50</sub> value of the dose-effect curve derived from the average values of all the individual trials (n)

<sup>c</sup> agonistic activities in [%] with reference to the maximum effect of the full agonist Quinpirol

In this test for the compound under investigation various intrinsic effects at the D3-receptor were measured. Thus compounds 1, 2 and 4 demonstrate a stimulation of the receptor in the range 10% - 20% and can rather be classified as weakly partially agonistic, whereas example compound 3 with an intrinsic activity of 41% can be classified as a partial agonist.

The investigation of the affinities to the serotonin receptor subtypes 5-HT1A and 5-HT2 and to the  $\alpha$ -1 adrenergic receptor are described in Table 3.

The bonding strength to the serotonin and alpha-1 receptors with affinities in the range up to 25 nM can also be characterised as very strong, wherein three of the four examples tested demonstrated a clear selectivity to the 5-HT1A receptor compared with the 5-HT2 subtype.

**Table 3:** Results of the bonding investigations with substances according to formula I and II to the serotonin receptors porcine 5-HT1A, porcine 5-HT2 and to the porcine adrenergic receptor subtype  $\alpha$ 1<sup>a</sup>

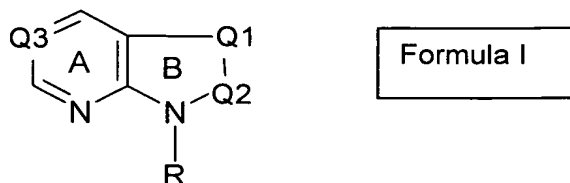
Compounds	Ki-values in [nM] <sup>b</sup>			D3-selectivity		
	5-HT1A	5-HT2	$\alpha$ 1	5-HT1A/D3	5-HT2/D3	$\alpha$ 1/D3
<b>Example 1</b>	23	340	1.3	28	1200	1,6
<b>Example 2</b>	14	1100	4.6	1,5	120	0,49
<b>Example 3</b>	24	63	3.6	180	480	28
<b>Example 4</b>	16	200	21	20	250	26

<sup>a</sup> determined for 5-HT1A with the radioligand [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT, for 5-HT2 with [<sup>3</sup>H]ketanserin and for  $\alpha$ 1 with [<sup>3</sup>H]prazosin

<sup>b</sup> average values from 2 individual experiments in each case carried out in triplicate

## Claims

1. Compounds of general formula I,



5

in which:

A is an aromatic 6-membered ring, the ring-forming C-atoms of which in each case and independently of one another can carry a substituent R<sub>1</sub>;

10

B is an aromatic 5-membered ring, which carries precisely one X group;

Q<sub>1</sub> is N, N-R'; S, O, CH, C-R<sub>1</sub> or C-X;

15

Q<sub>2</sub> is CH, C-R<sub>1</sub> or C-X, wherein either Q<sub>1</sub> or Q<sub>2</sub> form a C-X group;

Q<sub>3</sub> is N, CH or C-R<sub>1</sub>

20

R<sub>1</sub> is in each case independently selected from among hydroxy, alkyl, alkyloxy, alkylthio, alkenyl, alkynyl, phenyl, phenylalkyl, phenoxy, halogen, trifluoromethyl, alkylcarbonyl, phenylcarbonyl, phenylalkylcarbonyl, alkyloxycarbonyl, phenylalkyloxycarbonyl, cyano, nitro, amino, carboxy, sulfo, sulfamoyl, sulfonylamino, alkylaminosulfonyl and alkylsulfonylamino;

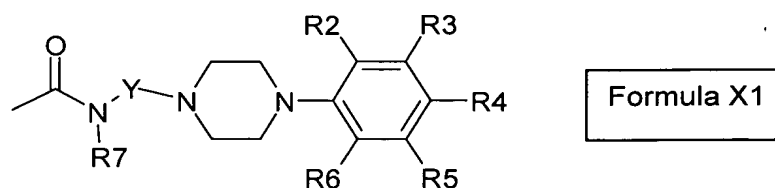
25

R' is selected from among hydrogen, alkyl, phenyl, phenylalkyl, alkylcarbonyl, phenylcarbonyl, phenylalkylcarbonyl and phenylsulfonyl;

30

R is absent, if Q<sub>1</sub> represents N-R', S or O or R is selected from among hydrogen, alkyl, phenyl, phenylalkyl, alkylcarbonyl, phenylcarbonyl, phenylalkylcarbonyl and phenylsulfonyl, if Q<sub>1</sub> is N, CH, C-R<sub>1</sub> or C-X.

X is a group of general formula X1



5 wherein:

Y is a unbranched, saturated or unsaturated hydrocarbon chain with 2-5 carbon atoms or a chain  $-(CH_2)_o-Z-(CH_2)_p$ , in which Z is selected from the residues cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl, wherein o and p in each case and independently of one another have the value 0, 1, 2 or 3 and wherein the sum of o and p is a maximum of 3;

R2, R3, R4, R5 and R6 are in each case and independently of one another selected from the group comprising hydrogen, hydroxy, alkyl, alkyloxy, alkylthio, alkenyl, alkynyl, phenyl, phenylalkyl, phenoxy, halogen, trifluoromethyl, alkylcarbonyl, phenylcarbonyl, phenylalkylcarbonyl, alkyloxycarbonyl, phenylalkyloxycarbonyl, cyano, nitro, amino, carboxy, sulfo, sulfamoyl, sulfonylamino, alkylaminosulfonyl and alkylsulfonylamino, wherein two vicinal residues R2, R3, R4, R5 and R6 including together with the C-atoms of the phenyl ring to which they are bonded, can form an oxygen-containing 5-, 6- or 7-membered ring;

R7 is hydrogen or alkyl;

in the form of the free base, their physiologically acceptable salts and possible enantiomers, diastereomers and tautomers.

2. Compound according to claim 1,

wherein:

A is an aromatic 6-membered ring, the ring-forming C-atoms of which in each case and independently of one another can carry a substituent R1;

B is an aromatic 5-membered ring, which carries precisely one X group;

Q1 is N, N-R'; CH, C-R1 or C-X;

5

Q2 is CH, C-R1 or C-X, wherein either Q1 or Q2 form a C-X group;

Q3 is N, CH or C-R1

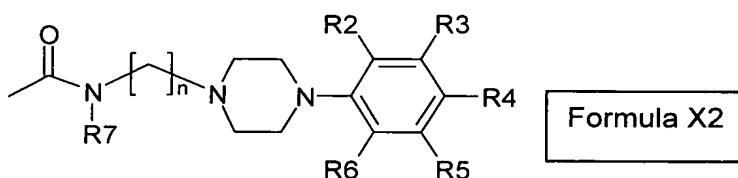
- 10 In the compounds of general formula I R1 is in each case independently selected from the group comprising hydroxy; fluorine; chlorine; bromine; trifluormethyl; cyano; amino; carboxy; sulfo; sulfamoyl; unsubstituted or hydroxy substituted C1-C6 alkyl; unsubstituted or hydroxy substituted C1-C6 alkyloxy; unsubstituted or hydroxy substituted C1-C6 alkylthio; unsubstituted C2-C6 alkynyl; unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or
- 15 with one or more methoxy groups substituted phenyl; phenyl(C1-C6)alkyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted phenoxy; -C(O)-(C1-C6)alkyl, wherein the alkyl is unsubstituted or hydroxy
- 20 substituted; -C(O)-phenyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted; -C(O)-(C1-C6)alkyl-phenyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; C1-C6 alkyloxycarbonyl, wherein the alkyl is unsubstituted or hydroxy
- 25 substituted; phenyl(C1-C6)alkyloxycarbonyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; C1-C6 alkylaminosulfonyl and C1-C6 alkylsulfonylamino.
- 30 R' is selected from among hydrogen; unsubstituted or hydroxy substituted C1-C6 alkyl; unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted phenyl; phenyl(C1-C6)alkyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; -C(O)-(C1-C6)alkyl, wherein the alkyl
- 35 is unsubstituted or hydroxy substituted; -C(O)-phenyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted;

-C(O)-(1-C6)alkyl-phenyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; and phenylsulfonyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted;

if Q1 represents N-R', R is absent;

if Q1 represents N, CH, C-R1 or C-X, R is selected from the group comprising hydrogen; unsubstituted or hydroxy substituted C1-C6 alkyl; unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted phenyl; phenyl(C1-C6)alkyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; -C(O)-(C1-C6)alkyl, wherein the alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; -C(O)-phenyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted; -C(O)-(C1-C6)alkyl-phenyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; and phenylsulfonyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted;

X is in compounds of general formula 1a a group of general formula X2



in which n has the value 2-5 and in which the substituents R2, R3, R4, R5, R6 and R7 preferably and in each case independently of one another are selected from the group comprising hydrogen; hydroxy; fluorine; chlorine; bromine; trifluormethyl; cyano; amino; carboxy; sulfo; sulfamoyl; unsubstituted or hydroxy substituted C1-C6 alkyl; unsubstituted or hydroxy substituted C1-C6 alkyloxy; unsubstituted or hydroxy substituted C1-C6 alkylthio; unsubstituted C2-C6 alkynyl; unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or



with one or more methoxy groups substituted phenyl; phenyl(C1-C6)alkyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted phenoxy; -C(O)-(C1-C6)alkyl, wherein the alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; -C(O)-phenyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted; -C(O)-(C1-C6)alkyl-phenyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; C1-C6 alkyloxycarbonyl, wherein the alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; phenyl(C1-C6)alkyloxycarbonyl, wherein the phenyl is unsubstituted or fluorine, chlorine or bromine and/or with one or more methoxy groups substituted and wherein the C1-C6 alkyl is unsubstituted or hydroxy substituted; C1-C6 alkylaminosulfonyl and C1-C6 alkylsulfonylamino, or two vicinal residues R2, R3, R4, R5 and R6 together with the C-atoms of the phenyl ring to which they are bonded form an oxygen-containing 5-, 6- or 7-membered ring.

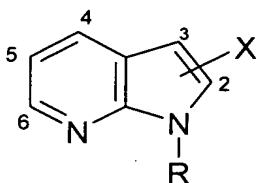
R7 is C1-C6 alkyl or hydrogen;

in the form of the free base, their physiologically acceptable salts and possible enantiomers, diastereomers and tautomers.

3. Compounds according to either of the preceding claims in which Y represents a group –  $(CH_2)_n$ – with  $n = 4$  or  $5$ .

4. Compound according to any one of the preceding claims, wherein R7 is hydrogen.

5. Compounds according to any one of the preceding claims of general formula II



Formula II

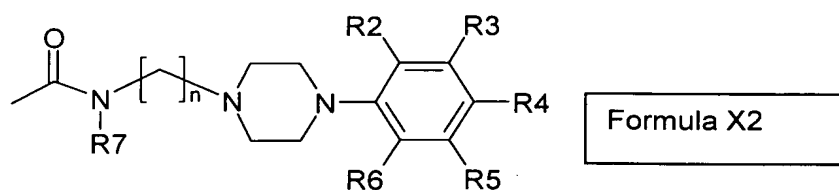
in which:

the substituent X is linked with position 2 or 3 of the pyrrolo[2,3-b]pyridine and represents a group as described in claims 1-4;

the pyrrolo[2,3-b]pyridine can in positions 4-6 of the A-ring and at the positions 2 or 3 of the B-ring not linked with X in each case carry substituents R<sub>1</sub>, as described in claims 1-4;

R is a group as described in the preceding claims.

6. Compounds according to claim 5, wherein the substituent X is linked to position 2 of the pyrrolo[2,3-b]pyridine.
7. Compounds according to claim 5, wherein the substituent X is linked to position 3 of the pyrrolo[2,3-b]pyridine.
8. Compounds according to any one of claims 5-7, wherein the substituent R is a hydrogen atom, a methyl group or a phenylsulfonyl.
9. Compounds according to any one of claims 5-8, wherein X represents a group of general formula X<sub>2</sub>



in which:

n is 4 or 5;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> are substituents, as described in claim 2.

10. Compounds according to one of claims 5-9, wherein at least one of the substituents R2 or R3 is selected from the group comprising chlorine, fluorine, methoxy, ethoxy, propoxy, methyl, ethyl and propyl.

5 11. Compound selected from

N-4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl) -1*H*-butylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarbamide

10 N-4-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl) -1*H*-butyl-1-phenylsulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarbamide

N-4-(4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl) -1*H*-butylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarbamide

15 N-4-(4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl) -1*H*-butyl-1-phenylsulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-ylcarbamide

N-4-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide

20 N-4-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide

N-4-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide

25 N-{4-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide

N-4-[4-(2-ethoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide

30 N-4-[4-(2,3-dimethylphenyl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-3-carbamide

N-4-[4-(dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carbamide

35

N-4-[4-(dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-  
b]pyridine-2-carbamide

N-4-[4-(chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carbamide

N-4-[4-(chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-  
carbamide

N-4-[4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-  
b]pyridine-2-carbamide

N-4-[4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-  
pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carbamide

N-4-[4-(dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbamide

N-4-[4-(dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-  
b]pyridine-3-carbamide

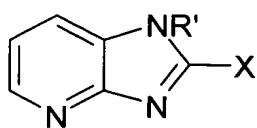
N-4-[4-(chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbamide

N-4-[4-(chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-  
carbamide

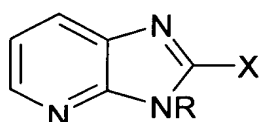
N-4-[4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1*H*-pyrrolo[2,3-  
b]pyridine-3-carbamide

N-4-[4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-1-phenylsulfonyl-1*H*-  
pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbamide

12. Compounds according to any one of claims 1-4, of general formula IIIa or IIIb



Formula IIIa



Formula IIIb

in which:

the substituent X represents a group, as described further in claims 1-4;

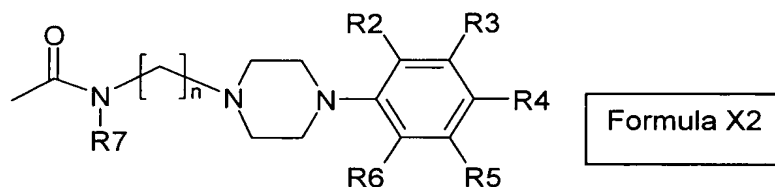
- 5 the imidazo[4,5-*b*]pyridine is unsubstituted or carries in the A-ring one or more substituents R<sub>1</sub>, as described in claims 1 and 2;

R and R' are groups, as described in claims 1 and 2.

- 10 13. Compounds according to claim 12, wherein the substituent R is a hydrogen atom or a phenylsulfonyl.

14. Compound according to any one of claims 11-13, wherein X represents a group of general formula X2

15



in which:

n is 4 or 5;

20

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> are substituents, as described in claim 2.

15. Compounds according to any one of claims 11-14, wherein at least one of the substituents R<sub>2</sub> or R<sub>3</sub> is selected from the group comprising chlorine, fluorine, methoxy, ethoxy, propoxy, methyl, ethyl and propyl.
- 25

16. Compound selected from

N-4-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carbamide

30

N-4-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carbamide

N-4-[4-(2-chlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carbamide

N-4-[4-(2,3-dimethylphenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carbamide

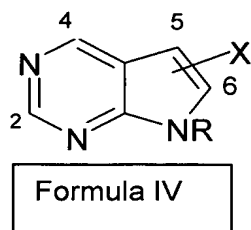
N-4-[4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carbamide

N-4-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carbamide

N-4-[4-(chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carbamide

N-4-[4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2-carbamide

17. Compounds according to any one of claims 1-4, of general formula IV



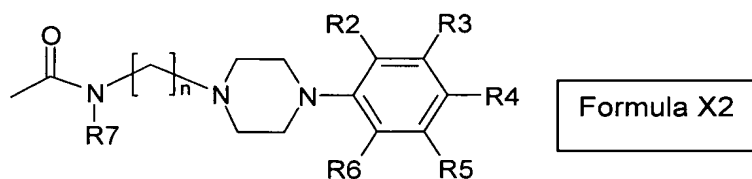
in which

the substituent X is in positions 5 or 6 linked with the heteroarene core and represents a group as described in claims 1-4;

the pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine is unsubstituted as far as the X group or can in positions 2 and 4 of the A ring or at position 5 or 6 of the B ring not linked with X in each case carry substituents R<sub>1</sub>, as described in claims 1 and 2;

R is a group, as described in claims 1 and 2.

18. Compounds according to claim 17, wherein R represents hydrogen, phenylsulfonyl or an unsubstituted phenyl or a phenyl substituted with one or more halogen atoms.
19. Compounds according to either of claims 17-18, wherein the heteroarene core is unsubstituted or carries one or two substituents R1, selected from hydroxy and C1-C3 alkyl.
20. Compounds according to any one of claims 17-19, wherein X represents a group of formula X2,



in which:

n is 4 or 5;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> are substituents, as described in claim 2.

21. Compounds according to any one of claims 17-20, wherein at least one of the substituents R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> is selected from among chlorine, fluorine, methoxy, ethoxy, propoxy, methyl, ethyl and propyl.
22. Compound according to any one of claims 17-21, selected from

N-4-[4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carbamide and tautomers of this

N-4-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carbamide and tautomers of this

N-4-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carbamide and tautomers of this

N-4-[4-(chroman-8-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carbamide and tautomers of this

N-4-[4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-9-yl)piperazin-1-yl]butyl-5-methyl-4-hydroxy-7-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carbamide and tautomers of this.

23. Compounds according to any one of the preceding claims as a pharmaceutical preparation.

24. Pharmaceutical composition comprising one or more compounds according to any one of the preceding claims and a pharmaceutically acceptable adjuvant.

25. Application of a compound according to any one of the preceding claims for the production of a pharmaceutical preparation for the treatment of central nervous system illnesses.

26. Application of a compound according to any one of the preceding claims for the production of a pharmaceutical preparation for treatment of urinary tract disorders.

27. Use of a compound according to any one of the preceding claims for production of a pharmaceutical preparation for the treatment of illnesses from the group comprising psychoses, schizophrenia, anxiety disorders, compulsive disorders, drug dependency, depressive disorders, drug-induced extrapyramidal motor disturbances, Parkinson's disease, Segawa syndrome, Tourette's syndrome, restless leg syndrome, sleeping disorders, nausea, cognitive disorders, male erectile dysfunction, hyperprolactinemia, hyperprolactinomia, glaucoma, attention deficit hyperactive syndrome (ADHS), autism, stroke and urinary incontinence.

28. Application according to any one of the preceding claims, wherein the compound is used for production of a pharmaceutical preparation for the treatment of schizophrenia, depressive disorders, L-dopa- or neuroleptic drug-induced motor disturbances, Parkinson's disease, Segawa syndrome, restless leg syndrome, hyperprolactinemia, hyperprolactinomia, attention deficit hyperactivity syndrome (ADHS) or urinary incontinence.



29. Method for treating or preventing a central nervous system illness or a urinary tract disorder in a mammal characterised by the administration of one or more compounds according to any one of claims 1-22 or a pharmaceutical formulation according to claim 24 to a mammal requiring such treatment.

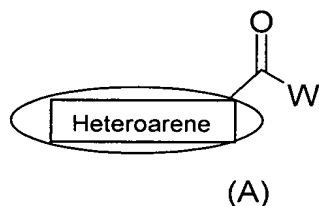
5

30. Method according to claim 29, wherein the illness or disorder is selected from the group comprising psychoses, schizophrenia, anxiety disorders, compulsive disorders, drug dependency, depressive disorders, drug-induced extrapyramidal motor disturbances, Parkinson's disease, Segawa syndrome, Tourette's syndrome, restless leg syndrome, sleeping disorders, nausea, cognitive disorders, male erectile dysfunction, hyperprolactinemia, hyperprolactinomia, glaucoma, attention deficit hyperactive syndrome (ADHS), autism, stroke and urinary incontinence.

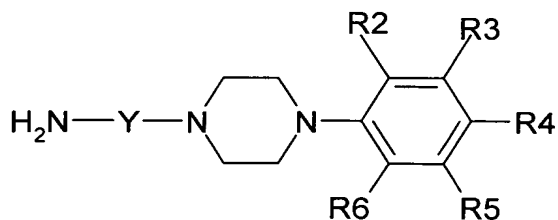
10

31. Production of compounds according to any one of claims 1-22 through the conversion of an acid derivative A

15



with a free base of general formula C



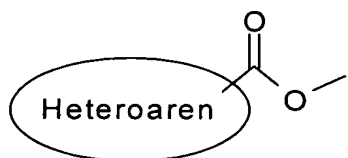
Formel C

Formula C

20

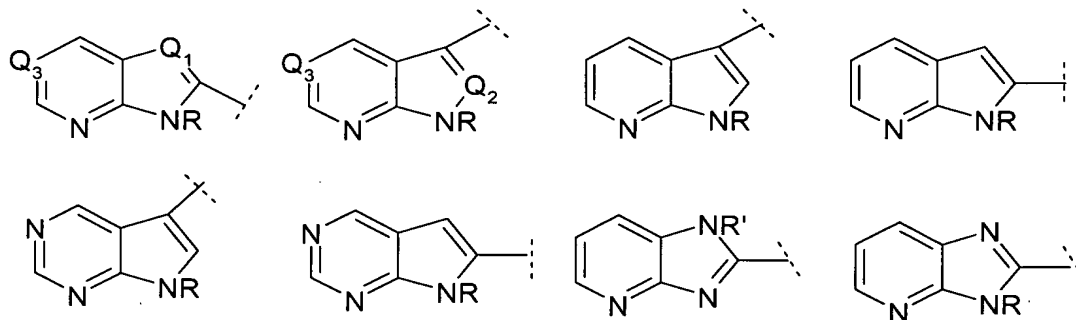
wherein:

W is selected from among OH, Cl, Br or a group



25

Heteroarene in each case stands for a group selected from among



5

wherein

A, B, Q<sub>3</sub> and R in each case have the significance as defined in the preceding claims;

10

Q<sub>1</sub> and Q<sub>2</sub> in each case have the significance defined in the preceding claims, but do not represent C-X;

15

the crossed-through bond for the heteroarenes stands for a bonding of the -C(O)-W group to a ring-forming C-atom of the 5th ring of the heteroarene;

the heteroarenes can be substituted one or more times with R<sub>1</sub>, as defined in the preceding claims;

20

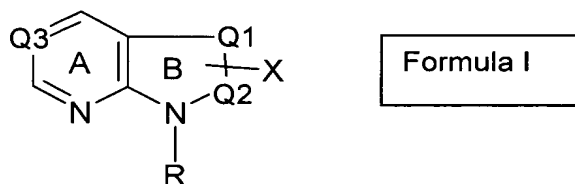
Y, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> in each case have the significance as defined in the preceding claims,

25

and wherein in the event that the substituent W is a hydroxy group, the appropriate acid group is activated by addition of one or more activation reagents prior to conversion with the free base of general formula C.

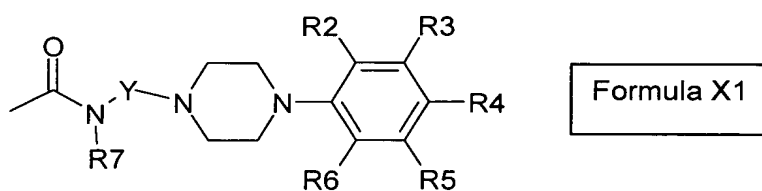
**Abstract**

The present patent application concerns azaindole derivatives of general formula



5

wherein X represents a group of general formula X1 as shown below



10

The compounds have therapeutic potential in the treatment of illnesses which accompany impaired dopamine metabolism and/or impaired serotonin-5-HT<sub>1a</sub> signal transmission.